

## ЗВІТ

### про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	НЕКСВІАДИМ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	У цьому документі використовується міжнародна непатентована назва «авальглюкозидаза альфа», яка стосується і GZ402666, neoGAA або SAM6 для цієї заяви на реєстрацію та в супровідних звітах про дослідження.
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дослідження (дослідження № 07-1948) було проведено з метою оцінки фармакодинамічного впливу введення SAM6 (neoGAA3), GAM6 (neoGAA3b) або рекомбінантної кислоти альфа-глюкозидази (GAA) людини (rhGAA, алглюкозидаза альфа) на кліренс глікогену в скелетних м'язах і міокарді 3-6-місячних мишей з нокаутним геном GAA. Шістьдесят 3-6-місячних мишей, нокаутних за геном GAA були розподілені на 10 груп. Кожна група отримувала 4 щотижневі введення носія лікарського засобу або SAM6, GAM6 у дозах 4, 12 або 20 мг/кг або 20, 60, 100 мг/кг rhGAA. В умовах цього дослідження SAM6 і GAM6 були приблизно в 3-7 разів активнішими порівняно з rhGAA залежно від дози. Порівняння між SAM6 і GAM6 свідчить, що SAM6 є більш активним при еквівалентних дозах GAM6 в міокарді та чотириголовому м'язі. Антитіла до досліджуваного лікарського засобу були виявлені в усіх групах дозування, і статистичної різниці між групами не визначено. Гістопатологічне дослідження не виявило пов'язаних з досліджуваними лікарськими засобами побічних ефектів у печінці, нирках, легенях та чотириголовому м'язі після 4 щотижневих внутрішньовенних введень SAM6, GAM6 та rhGAA у низьких та високих дозах, що вивчалися в цьому дослідженні. Мультифокальний некроз міокарда легкого ступеня спостерігався в одній миші в групі 20 мг/кг SAM6; однак значення цього явища і роль, якщо така була, застосованого лікування невідома.</p> <p>Метою іншого дослідження (дослідження № 10-00587) було оцінити фармакодинамічний вплив введення rhGAA і neoGAA на кліренс глікогену з окремих тканин 3-6 місячних мишей, нокаутних за геном GAA (GAAKO). Самці та самки мишей GAAKO були розподілені на 7 груп. Кожна тварина отримувала 4 щотижневі введення носія лікарського засобу, 20, 60 або 100 мг/кг rhGAA або 4, 12, 20 мг/кг neoGAA. В цілому, результати цього</p>

дослідження продемонстрували, що і neoGAA, і rhGAA виводять значні рівні глікогену з усіх досліджуваних тканин у мишей, нокаутних за геном GAA. Важливо відзначити, що neoGAA знижував рівень глікогену до подібних рівнів у всіх досліджуваних тканинах при дозах, у 3–5 разів нижчих, ніж дози rhGAA. Титри антитіл були подібними між усіма групами тварин незалежно від досліджуваного препарату або рівня введеної дози.

Дослідження № 11-02367 було проведено з метою оцінки фармакодинаміки neoGAA, виробленого з rhGAA, що містить різні рівні сілової кислоти, після 4 щотижневих внутрішньовенних (в/в) введень мишам, нокаутним за геном GAA. У цьому дослідженні оцінювали neoGAA, вироблений з rhGAA, що містить 5,5 моль/моль (neoGAA-5SA) або 7,2 моль/моль (neoGAA-7SA) сілової кислоти. Дослідження проведено з використанням 5 груп 3–6-місячних самців і самок мишей, нокаутних за геном GAA. Кожна група отримувала одноразове в/в введення щотижня, загалом 4 введення носія лікарського засобу, neoGAA-5SA або neoGAA-7SA у дозах 4 та 12 мг/кг. Результати свідчать, що в умовах цього дослідження не спостерігається суттєвої різниці у зниженні глікогену в тканинах після введення neoGAA, отриманого з rhGAA, що містить 5,5 або 7,2 моль/моль сілової кислоти.

У дослідженні № 09-3981 порівнювали фармакодинамічний вплив уведення rhGAA або SAM6, що містить різні рівні біс-M6P, на кліренс глікогену в скелетних м'язах 3–6-місячних мишей, нокаутних за геном GAA, і визначали мінімальну кількість гліканів, необхідну для досягнення 5-кратного збільшення активності порівняно з rhGAA. У дослідженні було сформовано 6 груп мишей, нокаутних за геном GAA, віком 3–6 місяців. Кожна група отримувала або rhGAA, SAM6-1, SAM6-2, SAM6-3, SAM6-4 або SAM6-5. Слід зазначити, що SAM6 1–4 були отримані шляхом окислення rhGAA в 2,0 мМ періодату та титрування співвідношення глікану до білка в кожній реакції для отримання кон'югатів, що містять різну кількість глікану. SAM6-5 окислювали в 22,5 мМ періодату і кон'югували зі співвідношенням глікану до rhGAA 16,6 для отримання кон'югату з максимальним ступенем окислення і кон'югації. Кожна тварина отримувала 4 щотижневі в/в введення досліджуваного препарату. SAM6 вводили в дозі 20 мг/кг, а rhGAA – 100 мг/кг. В умовах цього дослідження не було визначено мінімальної кількості глікану, необхідної для послідовного досягнення 5-кратного збільшення активності. Однак SAM6-1 з 2 гліканами був значно менш активним, ніж препарати від SAM6-2 до SAM6-5 у всіх досліджуваних тканинах, за винятком діафрагми. Крім того, не було виявлено суттєвих відмінностей між активністю SAM6-2 – SAM6-5, враховуючи відмічену варіабельність. Це свідчить, що для суттєвого підвищення активності SAM6 порівняно з rhGAA потрібно 3 або більше гліканів. Антитіла до rhGAA були виявлені

	в усіх групах. Групи, які отримували SAM6-5, мали значно нижчі рівні антитіл порівняно з групами, які отримували rhGAA, однак це не вважається значущим, оскільки титри, які потрапляють в одне розведення, зазвичай не є значущими. Всі інші групи мали порівнянні значення титрів після 4 щотижневих введень досліджуваного препарату.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки авальглюкозидази альфа не проводились.
3) фармакологія безпеки	Незалежних досліджень фармакології безпеки авальглюкозидази альфа не проводили. Натомість кінцеві точки фармакології безпеки були включені до 26-тижневого дослідження токсичності авальглюкозидази альфа на яванських макаках (дослідження № 0658-11097). Результати показали, відсутність пов'язаних з досліджуваним препаратом змін нейроповедінкових параметрів, параметрів електрокардіограми (ЕКГ), частоти серцевих скорочень, температури тіла, активності або частоти дихання після в/в введення найвищої досліджуваної дози 200 мг/кг.
4) фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не проводились, оскільки не вважалися такими, що можуть надати корисні дані.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Вимірювання активності авальглюкозидази альфа в доклінічних дослідженнях проводили за допомогою аналізу активності ферменту 4-метилумбелліферон-<math>\alpha</math>-D-глікопіранозиду (4-MUG) (звіти про валідацію та кваліфікацію: 11GSTR069, 13GSTR088, DIV1922, DOS1648).</p> <p>Для виявлення антитіл класу IgG до авальглюкозидази альфа проведено імуоферментний аналіз (ІФА) (звіти про валідацію та кваліфікацію: 11GSTR125, 12GSTR029, DOS1619, SED0088). Аналогічний ІФА був використаний для визначення антитіл до алглюкозидази альфа (технічні звіти: 11GSTR098, DIV1923).</p> <p>Для кількісного визначення вмісту глікогену в зразках тканин мишей використовували ІФА (технічний звіт DIV1924).</p>
2) всмоктування	Метою дослідження № 082344 було охарактеризувати та порівняти фармакокінетичні параметри SAM6 (гексасахарид), GAM6 (гексасахарид) та лікарського засобу Міозим у мишей, нокаутних за геном GAA, після одноразового в/в введення 20 мг/кг. Слід зазначити, що досліджуваний препарат GAM6, використаний у цьому дослідженні, був отриманий з використанням іншої стратегії кон'югації, ніж та, що використовувалася для отримання матеріалу для попередніх досліджень. Фармакокінетичні параметри SAM6 та GAM6 значно відрізнялися від тих, що спостерігалися для лікарського засобу Міозим після одноразового в/в введення мишам з нокаутним геном GAA. Відповідні кінцеві періоди напіввиведення SAM6 і GAM6 були приблизно в 4 і 6 разів коротшими, ніж середній

	<p>період напіввиведення лікарського засобу Міозим, який становив 2,4 години. Крім того, спостерігалось значне скорочення періоду напіввиведення GAM6 порівняно з SAM6. Відмінності між лікарським засобом Міозим та SAM6 і GAM6 були переважно зумовлені значним зменшенням об'єму розподілу та збільшенням кліренсу GAM6. Слід зазначити, що середній об'єм розподілу зменшився щонайменше в 2 рази для SAM6 і GAM6, до 29,0 мл/кг і 48,2 мл/кг відповідно, порівняно з 100 мл/кг для лікарського засобу Міозим. Експозиція лікарського засобу Міозим становила в середньому 41,8 год*мг/мл, тоді як експозиція SAM6 і GAM6 становила 36,7 мг*год/мл і 14,8 мг*мл/год відповідно. Значна різниця в експозиції спостерігалася також між SAM6 і GAM6. Також спостерігалися суттєві відмінності між групами в максимальних концентраціях у сироватці крові, причому рівні були найвищими у тварин, які отримували SAM6.</p> <p>У дослідженні № 1000540 оцінювали фармакокінетику неоGAA, отриманого з rhGAA, що містить різні рівні сіалової кислоти, після одноразового в/в болюсного введення мишам, нокаутним за геном GAA. Виходячи з умов цього дослідження, відсутність відмінностей у фармакокінетичних параметрах та сироваткових профілях кон'югатів неоGAA, SAM6-5SA та SAM6-7SA, свідчить, що всмоктування та розподіл неоGAA не залежить від того, чи виготовлений він з rhGAA, що містить приблизно 5,5 або 7,2 моль/моль сіалової кислоти.</p> <p>Фармакокінетика rhGAA та неоGAA після одноразового в/в болюсного введення мишам GAAKO, оцінена в дослідженні № 1000813, узгоджувалася з одно- та двокамерною моделлю відповідно. Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів показав, що існують значні відмінності між rhGAA та неоGAA щодо кінцевого періоду напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>) та об'єму розподілу (<math>V_z</math>). Період <math>t_{1/2}</math> для rhGAA та неоGAA становив <math>1,78 \pm 0,48</math> год та <math>0,59 \pm 0,10</math> год відповідно. Об'єм <math>V_z</math> для rhGAA та неоGAA становив <math>138 \pm 39</math> мл/кг та <math>55 \pm 10</math> мл/кг відповідно. В обох групах були подібними максимальні концентрації в сироватці крові (<math>C_{max}</math>), кліренс (Cl) та експозиція (AUC).</p>
3) розподіл	<p>Біорозподіл rhGAA та неоGAA після одноразового в/в болюсного введення мишам, нокаутним за геном GAA, оцінювали в дослідженні № 10-00818. Більша частина введеної дози і неоGAA, і rhGAA надходила в печінку протягом 24-годинного періоду (від 51,15 % до 68,36 %). Активність ферментів також була виявлена в серці та чотириголовому м'язі, хоча і на значно нижчих рівнях. Єдина послідовна, статистично значуща різниця розподілу в тканинах між неоGAA і rhGAA спостерігалася в серці через 6 і 24 години після введення, причому підвищена активність ферменту була виявлена після введення неоGAA. Розподіл у скелетних м'язах був подібним між групами, які отримували неоGAA та rhGAA.</p>

	Метою дослідження № 09-3559 було оцінити біорозподіл neoGAA (SAM6-бета) після одноразового або багаторазового в/в введення 50 мг/кг мишам, нокаутним за геном GAA, а також оцінити потенційну генотоксичність neoGAA за допомогою мікроядерного тесту <i>in vivo</i> . Одноразове або багаторазове введення neoGAA у дозі 50 мг/кг (до кумулятивної дози 150 мг/кг) призводило до залежного від дози біорозподілу в кістковому мозку і не призводило до утворення мікроядер у мишей в умовах цього дослідження.
4) метаболізм	Доклінічні дослідження метаболізму не проводилися, оскільки очікується, що авальглюкозидаза альфа розкладається шляхом гідролізу пептидів.
5) виведення	Не очікується, що ферменти будуть елімінуватися шляхом виведення. Тому дослідження виведення не проводилися (на підставі настанови ІСН «Доклінічна оцінка безпеки лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій, S6 (R1)»).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів не проводилися, оскільки вони не вважалися необхідними, виходячи з профілю всмоктування-розподілу-метаболізму-виведення (ADME) цього лікарського засобу та ферментів.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інші доклінічні фармакокінетичні дослідження не проводилися.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дослідження токсичності у разі одноразового введення авальглюкозидази альфа не проводилися. Будь-яка оцінка гострої токсичності визначалася після введення першої дози в дослідженнях з використанням повторних доз.
2) токсичність у разі повторних введень	Було проведено 14-денне дослідження токсичності при в/в введенні (дослідження № FFA00125) з метою оцінки потенційної токсичності rhGAA, модифікації з сіаловою кислотою (SAM) та модифікації з галактозою (GAM) після в/в болюсних ін'єкцій мишам лінії CD-1 через день протягом 13 днів. Усі досліджувані препарати вводили в дозі 50 мг/кг в об'ємі 10 мл/кг. Введення rhGAA в дозі 50 мг/кг переносилося добре. Введення rhGAA, SAM або GAM у дозі 50 мг/кг було пов'язане з макроскопічними змінами у репродуктивному тракті самців (жодна з тканин не досліджувалася мікроскопічно). У печінці після введення SAM або GAM у дозі 50 мг/кг спостерігався мінімальний або помірний мультифокальний некроз та запальні інфільтрати, хоча відповідних змін хімічного складу сироватки крові не спостерігалось. Введення GAM у дозі 50 мг/кг асоціювалося з транзиторною летаргією, згорбленою поставою і тремтінням в останній частині дослідження, ймовірно, через реакцію гіперчутливості, якій не запобігала премедикація дифенгідраміном (DPH). Крім того, введення GAM асоціювалося зі зменшенням кількості тромбоцитів, хоча патологічних ознак

тривалої кровотечі не спостерігалось. Наприкінці дослідження підвищення рівня кальцію в сироватці крові спостерігалось у самців, які отримували 50 мг/кг SAM, а також підвищення рівня фосфору та калію в сироватці крові у самців, які отримували SAM або GAM у дозі 50 мг/кг. Остаточний зв'язок цих змін з будь-яким із досліджуваних препаратів встановити не вдалося через можливу спотворювальну дію фактору асфіксії вуглекислим газом перед забором крові у цих тварин.

Метою 28-денного пілотного дослідження безпеки (дослідження № 10-00183) було вивчення потенційної безпеки повторних в/в ін'єкцій neoGAA мишам лінії CD-1 при введенні щотижня протягом 28 днів, загалом 4 введення. NeoGAA вводили внутрішньовенно самцям і самкам мишей лінії CD-1 на 1, 8, 15 і 22-й дні дослідження. Рівень дози neoGAA становив 0, 4, 40 та 120 мг/кг. Зразки для оцінки токсикокінетики (ТК) відбирали після 1-го та 4-го введення. Через тиждень після 4-го введення був проведений заключний забір крові (29-й день дослідження) і зібрана повна панель тканин у всіх тварин, що залишилися в дослідженні. Результати цього дослідження продемонстрували, що миші лінії CD-1 добре переносять повторні введення neoGAA. Смертність спостерігалась в групі дозування 4 мг/кг і, ймовірно, була спричинена реакцією гіперчутливості. Не виявлено значних змін маси тіла, клінічних ознак, біохімічних/гематологічних показників або співвідношення маси органів/маси органів до маси тіла. Гістопатологічне дослідження всіх умертвлених тварин не виявило ознак токсичності, пов'язаної з введенням neoGAA. Виходячи з результатів цього дослідження, при в/в введенні neoGAA мишам лінії CD-1 один раз на тиждень протягом 4 тижнів рівень дози, при якому відсутні видимі побічні ефекти (NOAEL) становив  $\geq 120$  мг/кг для самців і самок мишей лінії CD-1.

28-денне дослідження (дослідження № 1213-004) було проведено з метою вивчення потенційної безпеки повторних 6-годинних в/в інфузій neoGAA яванським макакам 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, загалом 4 введення. Трьом дослідним групам з 2 самців і 2 самок яванських макак вводили досліджуваний препарат у відповідних дозах 4, 40 і 120 мг/кг/дозу. Ще одна група з 2 тварин кожної статі слугувала контролем і отримувала носій лікарського засобу. Не виявлено клінічних ознак або змін маси тіла, зміни маси тіла (приросту), результатів фізикального обстеження, клінічних лабораторних показників або макроскопічних/мікроскопічних ознак, які можна було б пов'язати із введенням neoGAA. Не виявлено суттєвих відмінностей у параметрах ТК між першою та четвертою інфузіями при дозі 40 мг/кг, але суттєві відмінності у параметрах ТК (зменшення CI та збільшення  $AUC_{0-inf/dose}$ ) були виявлені між першою та четвертою інфузіями при дозі 120 мг/кг. Зміни параметрів ТК, що спостерігалися при дозі 120 мг/кг між першою та четвертою інфузіями, свідчать, що повторне введення мавпам

	<p>цієї дози впливає на профіль ТК неоGAA. При обох рівнях доз ТК неоGAA не відрізнялася у самців та самок мавп. Вимірювані титри антитіл спостерігалися на 21-й день дослідження при всіх рівнях доз. Введення неоGAA в дозах 4, 40 і 120 мг/кг/введення у вигляді 6-годинної в/в інфузії 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів поспіль, добре переносилося яванськими макаками. В результаті NOAEL було визначено на рівні 120 мг/кг/введення.</p> <p>26-тижневе дослідження токсичності неоGAA при в/в інфузіях (дослідження № 0658-11097) було проведено на яванських макаках. Групам з 12 яванських макак вводили внутрішньовенно неоGAA у дозах 0 (носії лікарського засобу), 50 і 200 мг/кг протягом приблизно 6 годин 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів. При всіх інфузіях та обох досліджуваних дозах чітко простежувалася кінетика насичення, елімінація неоGAA була двофазною, а ТК не відрізнялася у самців та самок мавп. Токсикокінетичні параметри під час введення змінювалися при послідовних інфузіях, включаючи збільшення <math>t_{1/2}</math>, <math>C_{max}</math> і AUC та зменшення кліренсу. Зміни ТК параметрів, що спостерігалися між 1-ою, 7-ою і 13-ою інфузіями, свідчать, що повторне введення мавпам при досліджуваних рівнях доз впливає на профіль ТК неоGAA. Введення неоGAA 1 раз на 2 тижні протягом 26 тижнів призвело до залежної від дози та часу реакції антитіл до неоGAA. Введення неоGAA переносилося добре і не викликало змін жодного токсикологічно значущого параметра, який визначався в цьому дослідженні. Таким чином, NOAEL вважається рівним або більшим за 200 мг/кг, що є найвищою досліджуваною дозою.</p>
3) генотоксичність:  in vitro	<p>Дослідження генотоксичності <i>in vitro</i> не потрібні для великих молекул.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Потенційну генотоксичність неоGAA досліджували при в/в введенні мишам GAAKO (дослідження № 10-00184). Самцям і самкам мишей GAAKO вводили носій лікарського засобу або неоGAA внутрішньовенно в дозах 0 або 50 мг/кг/введення в 1-й день дослідження, загалом 3 введення протягом 8-годинного періоду. В умовах цього дослідження в/в введення неоGAA в дозі 50 мг/кг/введення у 0, 4 і 8 годин у 1-й день дослідження не призводило до збільшення кількості мікроядерних ретикулоцитів (MN-RET) або мікроядерних нормохромних еритроцитів (MN-NCE) через 1 або 2 тижні після останнього введення порівняно з групою носія лікарського засобу і препаратом негативного контролю, наданим з набором для аналізу.</p>
4) канцерогенність:	<p>Дослідження канцерогенності не потрібні для великих молекул. На основі оцінки ризику канцерогенності було отримано результат із вагомністю доказів.</p>
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-

додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>У комбінованому дослідженні фертильності на мишах (дослідження № FER0511) оцінювали вплив авальглюкозидази альфа (0, 10, 20 або 50 мг/кг через день внутрішньовенно) на здатність до спарювання, фертильність та ранній ембріональний розвиток після введення до початку спільного проживання (самці: 10 тижнів, самки: 2 тижні), під час запліднення і до 7-го дня гестації (ДГ). У групах дозування 10, 20 та 50 мг/кг/введення було виявлено мертвими відповідно 4, 7 та 3 самців та 2, 3 та 1 самок. Причина смерті вважалася пов'язаною з імунологічною реакцією (включаючи анафілактоїдну реакцію). У самців мишей не було виявлено впливу на індекс спарювання, індекс фертильності, масу органів, макроскопічні або мікроскопічні ознаки, а також не було змін параметрів сперми (рухливість та щільність сперматозоїдів). У самок мишей не було виявлено впливу на індекс спарювання, індекс фертильності, масу органів, параметри яєчників та матки, а також на мікроскопічні ознаки. NOAEL для фертильності самців і самок становив 50 мг/кг/введення, що було найвищою досліджуваною дозою.</p>
ембріотоксичність	<p>У дослідженні ембріо-фетальної токсичності (дослідження № TER0685) вагітним мишам вводили 0, 10, 20 або 50 мг/кг/добу авальглюкозидази альфа в/в 1 раз на добу з 6-го по 15-й ДГ. Кесарів розтин проводили на 18-й ДГ. У групі 50 мг/кг/добу було знайдено мертвими 2 миші на 14-й ДГ, що вважалася пов'язаним з імунологічною реакцією (включаючи анафілактоїдну реакцію). Загибель двох тварин у групі дозування 10 мг/кг/добу була пов'язана з процедурою забору крові. Не було виявлено пов'язаного з досліджуванним засобом впливу на масу тіла матері, макроскопічні ознаки, перебіг вагітності, середню кількість жовтих тіл, кількість імплантатів, живих плодів чоловічої або жіночої статі, кількість живих плодів, кількість мертвих плодів, загальну кількість плодів, масу тіла плода, кількість ділянок окостеніння у плода, а також результати дослідження зовнішнього виду, органів або скелету плода. Збільшення постімплантаційних втрат та середньої кількості пізніх резорбцій плода спостерігалось при застосуванні 50 мг/кг/добу. Дослідження трансплацентарного переносу показали, що у мишей авальглюкозидаза альфа не переноситься з материнського кровообігу до плода, що свідчить про те, що вплив на ембріон та плід був зумовлений токсичністю для матері, пов'язаною з імунологічною реакцією. NOAEL для матері становила 50 мг/кг/добу в/в (<math>AUC_{0-24 \text{ год}} = 2080 \text{ мкг*год/мл}</math>), а NOAEL для розвитку ембріона – 20 мг/кг/добу в/в (<math>AUC_{0-24 \text{ год}} = 582 \text{ мкг*год/мл}</math>).</p>

	<p>Пошукове 7-денне дослідження токсичності при в/в застосуванні на невагітних кролях (дослідження № DDO1378) було проведено з метою оцінки переносимості neoGAA невагітними кролями та отримання інформації для вибору рівнів доз, які будуть використовуватися у подальших дослідженнях на кролях. Загалом 12 невагітних самок новозеландських білих (NZW) кролів були рандомізовані на 4 групи для отримання 0 (контроль), 20, 40, 80 мг/кг neoGAA шляхом в/в інфузії 1 раз на добу з 1-го по 7-й дні дослідження. Усі кролі вижили до запланованої евтаназії. Не було виявлено пов'язаних з досліджуваним засобом клінічних ознак, впливу на масу тіла, споживання їжі або будь-яких результатів аутопсії до 80 мг/кг/введення, найвищої досліджуваної дози.</p> <p>У пошуковому дослідженні ембріональної токсичності (дослідження № TER0366) neoGAA вводили вагітним кролям лінії NZW у дозі 40 мг/кг шляхом повільної болюсної в/в ін'єкції 1 раз на добу в ДГ6-19; ДГ6-12; ДГ13-19; або в ДГ 6, 10, 13, 16 і 19. Кролі контрольної групи отримували препарат 1 раз на добу з 6-го по 19-й ДГ. Кесарів розтин проводили на 29-й ДГ. Не спостерігалось побічних ефектів ні у плодів, ні у самок.</p> <p>Цілі дослідження ембріо-фетальної токсичності при в/в введенні на кролях (дослідження № TER0686) полягали у визначенні потенціалу neoGAA індукувати токсичність для розвитку після впливу на організм матері протягом критичного періоду органогенезу, характеристиці токсичності для матері при досліджуваних рівнях експозиції та визначення NOAEL, токсичного для матері та для розвитку. Статистично значуще середнє значення втрати маси тіла спостерігалось з 19-го по 20-й ДГ при дозі 100 мг/кг/добу, а нижчий середній приріст маси тіла та споживання їжі спостерігався в групах дозування 60 і 100 мг/кг/добу в період 13-20-й ДГ; середнє споживання їжі в цих групах також було нижчим, коли оцінювався весь період лікування (ДГ 6-20-й). Ці ефекти вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом і побічними. Під час планової аутопсії не було виявлено макроскопічних ознак, пов'язаних з досліджуваним препаратом, при будь-якому рівні дозування. Введення досліджуваного засобу матері не впливало на внутрішньоутробний ріст та виживання при дозах 30, 60 та 100 мг/кг/добу. Не було виявлено вад розвитку або варіацій розвитку, пов'язаних з досліджуваним засобом, при будь-якому рівні дозування. NOAEL для матері становив 30 мг/кг/добу в/в (AUC<sub>0-24 год</sub> на ДГ19 = 1260 мкг*год/мл), а NOAEL для ембріона та плода становив 100 мг/кг/добу в/в (AUC<sub>0-24 год</sub> на ДГ19 = 7910 мкг*год/мл).</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Метою дослідження пренатальної та постнатальної токсичності (дослідження № DPN0378) було виявлення несприятливого впливу авальглюкозидази альфа на самок мишей та розвиток потомства внаслідок впливу на самку від імплантації до лактації та відлучення. Самкам мишей покоління F0 вводили контрольний</p>

	<p>або досліджуваний препарати в дозах 10, 20, 50 мг/кг шляхом в/в (болусної) ін'єкції через день з 6-го по 22-й ДГ (миші, які не народжували приплоду) або на 19-й чи 20-й день післяпологового періоду (ДПП) (миші, які народжували приплід). ДРН у дозі 5 мг/кг вводили перед ін'єкцією неоGAA, починаючи з 5-го введення. Не спостерігалось пов'язаної з введенням досліджуваного препарату загибелі мишей F0 та F1. Летальність або рання евтаназія самок F0 включала 2 випадки при введенні 10 мг/кг/добу (18-й ДГ і 12-й день лактації [ДЛ]), 1 випадок при введенні 20 мг/кг/добу (20-й ДЛ) і 1 випадок при введенні 50 мг/кг/добу (16-й ДГ). Летальність або рання евтаназія мишей F1 включала 1 самця при введенні 0/5 мг/кг/введення ДРН (29-й ДПП), 1 самку при введенні 0/0 (23-й ДПП) та 1 самку при введенні 20 мг/кг/добу (71-й ДПП). Не було виявлено впливу на статеве дозрівання тварин F1, нейроповедінкові параметри (рухову активність, адаптацію до акустичного стресового сигналу або поведінку в парадигмі пасивного уникнення), параметри спарювання та фертильності, макроскопічні ознаки, масу яєчок та придатків, параметри кесаревого розтину та посліду, а також результати зовнішнього обстеження ембріона. NOAEL для матері та NOAEL для репродуктивної функції самок, а також для життєздатності та росту потомства становили 50 мг/кг/введення внутрішньовенно.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Дев'яти-тижневе дослідження токсичності на нестатевозрілих мишах при в/в введенні з 4-тижневим періодом відновлення (дослідження № JUV0033) проводилося з метою визначення потенційної токсичності авальглюкозидази альфа при в/в введенні нестатевозрілим мишам 1 раз на 2 тижні протягом приблизно 9 тижнів (загалом 5 або 6 введень з 21-го постнатального дня (ПНД) до 77-го ПНД (або 91-го ПНД тільки для самців у когорті оцінки фертильності) з періодом відновлення без введення препарату до 111-го або 112-го ПНД. Це дослідження включало 4 когорти: Фертильність, Токсикокінетика (ТК), Основна та Відновлення. Кінцеві точки включали загальну токсичність, зростання, репродуктивний та нейроповедінковий розвиток і функціонування, відстрочену токсичність, токсикокінетику та імуногенність. Дози становили 0, 20, 50 або 100 мг/кг/добу в/в для самок та 0, 25, 50 або 100 мг/кг/добу в/в для самців. Введення неоGAA нестатевозрілим самцям і самкам мишей CD-1 у дозах 20 [25], 50 і 100 мг/кг 1 раз на 2 тижні, починаючи з 21-го по 77-й ПНД (когорти Основна і Відновлення) або з 21-го по 77-й або 91-й ПНД (когорти Фертильність), не спричиняло побічних ефектів при застосуванні 100 мг/кг, найвищої досліджуваної дози. Зміни гематологічних показників у самців узгоджувалися зі збільшенням смертності самців і самок мишей, які отримували неоGAA, що вважалося пов'язаним з імунологічною реакцією. Не було виявлено побічних ефектів у самців або самок після одночасного введення ДРН шляхом внутрішньоочеревинної</p>

	ін'єкції в дозі 5 мг/кг. Вимірювані титри антитіл до лікарського засобу спостерігалися у мишей, які отримували неоGAA, на 48-й, 76-й та 110/111-й ПНД. За результатами цього дослідження NOAEL становив 100 мг/кг ( $C_{max}$ 3120 мкг/мл та $AUC_{0-24}$ 8140 мкг*год/мл у самців; $C_{max}$ 2480 мкг/мл та $AUC_{0-24}$ 5400 мкг*год/мл у самок).
б) місцева переносимість	Місцеву переносимість оцінювали у дослідженнях токсичності у разі повторних введень на мишах та мавпах. Ознак, пов'язаних із застосуванням авальглюкозидази альфа, не спостерігалось.
7) додаткові дослідження токсичності:	Ці дослідження не проводилися з огляду на відсутність результатів загальних токсикологічних досліджень, які б свідчили про необхідність проведення таких досліджень для допомоги в інтерпретації будь-яких результатів, та/або тому, що авальглюкозидаза альфа є біотерапевтичною молекулою.
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	<p>З метою оцінки мутагенного потенціалу фактичних та потенційних домішок авальглюкозидази альфа було проведено пошук у базі публічних та внутрішніх даних щодо мутагенності та канцерогенності, а також класифікацію за компетентними джерелами (дослідження № MAR0080).</p> <p>Відповідно до настанови ICH M7(R1) «Керівництво щодо оцінки та контролю ДНК-реактивних (мутагенних) домішок у фармацевтичних препаратах для обмеження потенційного канцерогенного ризику» (видане 31 березня 2017 року):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- не було виявлено домішок з категорії, що викликає занепокоєння;</li> <li>- 3 домішки були ідентифіковані як клас 1 (відомі мутагенні канцерогени);</li> <li>- 1 домішка була ідентифікована як клас 2 (відомі мутагени);</li> <li>- 7 домішок виявили структурні тривожні ознаки мутагенності.</li> </ul> <p>Причому структура, що викликала занепокоєння, не пов'язана зі структурою лікарської речовини. Одна домішка не може бути класифікована згідно з ICH M7(R1), оскільки вона має некласифіковану ознаку і, отже, вважається поза доменом принаймні однієї з двох систем прогнозування. Всі 8 домішок були визнані потенційно мутагенними (на основі структурних тривожних ознак або некласифікованих ознак) і віднесені до класу 3;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 домішок виявили структурні тривожні ознаки мутагенності, але ці субструктури також наявні в агліконі лікарської речовини, яка була протестована як немутагенна. Вони були віднесені до класу 4 і розглядалися як немутагенні домішки;</li> </ul>

	<p>- 26 домішок не виявили структурних ознак мутагенності та/або мали достатньо даних, щоб продемонструвати відсутність мутагенності. Вони були віднесені до класу 5 і вважаються немутагенними.</p> <p>На основі поточної оцінки небезпеки мутагенності були виявлені відомі та/або потенційні мутагенні домішки, які потребують подальших дій відповідно до ICH M7(R1).</p> <p>У дослідженні № ТХС1530 оцінювали токсичність і визначали токсикокінетику досліджуваного препарату, neoGAA з додаванням глікану, при введенні яванським макакам 1 раз на 14 днів протягом приблизно 6 годин на добу шляхом переривчастої в/в інфузії протягом щонайменше 13 тижнів (загалом 7 введень), а також оцінювали оборотність, персистенцію або відтерміновану появу будь-яких ефектів після 4-тижневої фази відновлення. Самці та самки яванських макак були розподілені на 4 групи. Кожна група отримувала препарат neoGAA з додаванням глікану в дозі 0 або 50 мг/кг neoGAA з додаванням 0, 3, 6 або 12,55 мг/кг глікану в об'ємі 20 мл/кг. NeoGAA 50 мг/кг з додаванням глікану до 12,55 мг/кг 1 раз на 14 днів протягом приблизно 6 годин на добу шляхом переривчастої в/в інфузії добре переносився яванськими макаками при введенні протягом щонайменше 13 тижнів (загалом 7 введень). Не було відзначено різниці між групами з різною кількістю доданого глікану. Не було виявлено побічних ефектів, пов'язаних зі сполуками, і не спостерігалось відтермінованих ефектів після 4-тижневої фази відновлення. Таким чином, NOAEL становив 50 мг/кг neoGAA з додаванням глікану до 12,55 мг/кг.</p> <p>Було оцінено потенціал N-гідроксисукциніміду індукувати бактеріальні зворотні точкові мутації у штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 і TA102 (дослідження № HIS2317). В експериментальних умовах дослідження отримано негативний результат тесту на бактеріальну зворотну мутацію, проведеного на штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537, TA98 і TA102 з N-гідроксисукцинімідом за наявності та відсутності метаболічної активації, при рівнях доз до 5000 мкг/планшет.</p>
інше	<p>Було оцінено потенціал Genz-669342 індукувати бактеріальні зворотні точкові мутації у п'яти штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 і TA102 (дослідження № HIS2129). Отримано негативний результат тесту на бактеріальну зворотну мутацію, проведеного на п'яти штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> з Genz-669342 за наявності та відсутності метаболічної активації, при дослідженні дози до 5000 мкг/планшет.</p> <p>Тест на хромосомні аберації <i>in vitro</i> був проведений для оцінки потенціалу Genz-669342 індукувати структурні хромосомні аберації в культурі периферичних лімфоцитів людини з метаболічною активацією та без неї (дослідження № MAF0153). Результат тесту на хромосомні аберації в культурі лімфоцитів</p>

	периферичної крові людини за наявності та за відсутності метаболічної активації при дослідженні Genz-669342 у концентрації до 500 мкг/мл, що є найвищою рекомендованою концентрацією досліджуваного препарату для цієї тест-системи, був негативним.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження авальглюкозидази альфа, виконані на основі відповідних настанов ІСН та міжнародних керівництв, підтримали проведення клінічної програми і, в сукупності, підтримують реєстрацію авальглюкозидази альфа для лікування пацієнтів з хворобою Помпе.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
(підпис)

\_\_\_\_\_  
(П.І.Б.)



КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

### Звіт про клінічне випробування № 01

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване багаточентрове багатонаціональне подвійно-сліпе дослідження 3 фази для порівняння ефективності та безпеки повторних, 1 раз на 2 тижні, інфузій авальглюкозидази альфа (неоGAA, GZ402666) та алглюкозидази альфа пацієнтам з формою хвороби Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування. Дослідження №: EFC14028/COMET.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 2 листопада 2016 року по 19 березня 2020 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чеська Республіка, Данія, Франція, Німеччина, Угорщина, Італія, Японія, Республіка Корея, Мексика, Нідерланди, Польща, Португалія, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Великобританія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 96 пацієнтів. Фактична: рандомізовано 100 пацієнтів, проліковано 100 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було визначити вплив лікування авальглюкозидазою альфа на силу дихальних м'язів, виміряну за показником відсотка прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (% ФЖЄЛ) у вертикальному положенні, порівняно з лікуванням алглюкозидазою альфа. Не меншу ефективність авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа було досліджено перед дослідженням переваги.
11. Дизайн клінічного випробування	Багаточентрове багатонаціональне рандомізоване подвійно-сліпе дослідження 3 фази для порівняння ефективності та безпеки застосування авальглюкозидази альфа та алглюкозидази альфа пацієнтам з формою хвороби Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування. Дослідження складалося з 2 основних періодів: період сліпого лікування (період первинного аналізу [PAP]) та відкрита фаза

	довготривалого спостереження за пацієнтами, які отримали авальглюкозидазу альфа (період продовження лікування [ETP]).
12. Основні критерії включення	Пацієнти з підтвердженим дефіцитом ферменту кислотої альфа-глюкозидази (GAA) у тканині будь-якого походження та/або 2 підтвержені мутації гена GAA.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Авальглюкозидаза альфа Форма випуску: стерильний, непірогенний, ліофілізований препарат Сила дії: 100 мг/флакон Шлях введення: внутрішньовенно (в/в) Режим дозування: 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Алглюкозидаза альфа Форма випуску: стерильний, непірогенний, ліофілізована маса або порошок від білого до майже білого кольору Сила дії: 50 мг/флакон Шлях введення: внутрішньовенно (в/в) Режим дозування: 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні
15. Супутня терапія	У період PАР у групах авальглюкозидази альфа та алглюкозидази альфа відповідно 32 (62,7 %) та 29 (59,2 %) пацієнтів повідомили про супутній прийом анальгетиків, 18 (35,3 %) та 16 (32,7 %) пацієнтів повідомили про супутній прийом антигістамінних препаратів для системного застосування, 26 (51,0 %) та 26 (53,1 %) пацієнтів повідомили про супутнє застосування місцевих засобів від болю в суглобах та м'язах, 26 (51,0 %) та 22 (44,9 %) пацієнтів повідомили про супутній прийом протизапальних та протиревматичних засобів та 13 (25,5 %) і 11 (22,4 %) пацієнтів повідомили про супутнє застосування системних антибактеріальних препаратів. В період ETP у групах авальглюкозидази альфа та алглюкозидази альфа відповідно 28 (54,9 %) та 27 (61,4 %) пацієнтів повідомили про супутній прийом анальгетиків, 17 (33,3 %) та 22 (50,0 %) пацієнтів повідомили про супутній прийом антигістамінних препаратів для системного застосування, 24 (47,1 %) та 25 (56,8 %) пацієнтів повідомили про супутнє застосування місцевих засобів від болю в суглобах та м'язах, 23 (45,1 %) та 22 (50,0 %) пацієнти повідомили про супутній прийом протизапальних та протиревматичних засобів та 12 (23,5 %) і 12 (27,3 %) пацієнтів повідомили про супутнє застосування системних антибактеріальних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	Зміна % ФЖЄЛ у вертикальному положенні від початкового рівня до 12 місяців (49-й тиждень). Зміна пройденої відстані у тесті 6-хвилинного ходіння (6MWT), максимального тиску на вдиху (MIP) та максимального тиску на видиху (MEP) (% від прогнозованого), сили м'язів нижніх кінцівок, виміряної за допомогою ручної динамометрії (HND), рухової функції, виміряної за допомогою швидкого тесту рухової функції (QMFT), та якості життя.

	пов'язаної зі станом здоров'я (коротка форма-12 опитувальника [SF-12]).
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), про які повідомив пацієнт/досліджуваний або які помітив дослідник. Стандартні аналізи крові та біохімічні дослідження крові.
18. Статистичні методи	<p>Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань (MMRM) зі зміною від вихідного рівня в якості змінної результату. Модель MMRM включала вихідний показник ФЖЄЛ (% від прогнозованої) як безперервну змінну, а також стать, вік, групу лікування, візит та взаємозв'язок між візитом і лікуванням як фіксовані ефекти. Неструктурована коваріаційна матриця, спільна для всіх груп лікування, була використана для моделювання помилки у одного пацієнта, апроксимація Кенварда–Роджера була використана для оцінки ступенів свободи, а модель була підігнана з використанням методу обмеженої максимальної правдоподібності. Цей аналіз включав усі оцінки після вихідного рівня до 49-го тижня, незалежно від статусу припинення лікування; відсутні дані не оцінювали і припускали, що вони відсутні випадково. Для оцінки впливу відсутніх даних було проведено аналіз чутливості.</p> <p>Відповідно до визначеної протоколом стратегії статистичних випробувань для поправки на кратність, р-значення для вторинних кінцевих точок були визначені на номінальному рівні без поправки на кратність.</p> <p>Основним порівнянням, що представляло інтерес, була різниця середніх значень, визначених за методом найменших квадратів, між групами під час візиту на 49-му тижні.</p> <p>Основна мета дослідження полягала у перевірці не меншої ефективності авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа щодо первинної кінцевої точки зміни % прогнозованої ФЖЄЛ від вихідного рівня до 49-го тижня при 2-сторонньому 5 % рівні значущості. Якщо нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для різниці між групами лікування перевищує -1,1 (попередньо визначена межа не меншої ефективності), дослідження вважається позитивним. Як тільки досягається не менша ефективність, проводиться перевірка переваги.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У період РАР у групі авальглюкозидази альфа 27 (52,9 %) пацієнтів були чоловічої статі і 24 (47,1 %) пацієнти були жіночої статі, а в групі алглюкозидази альфа 25 (51,0 %) пацієнтів були чоловічої статі і 24 (49,0 %) пацієнти були жіночої статі. Більшість пацієнтів належали до європеїдної раси. Один пацієнт був японського походження і 1 – дитячого віку, обидва в групі авальглюкозидази альфа. Середні показники маси тіла, росту та індексу маси тіла (ІМТ) були подібними між групами в періоді РАР. Пацієнти в групі авальглюкозидази альфа були молодшими, ніж пацієнти в групі алглюкозидази альфа. Іспанська або

	<p>латиноамериканська етнічна приналежність частіше зустрічалася в групі алглюкозидази альфа (24,5 %), ніж у групі авальглюкозидази альфа (5,9 %). Це, ймовірно, пов'язано з більшою кількістю пацієнтів з Латинської Америки (14,3 % у групі алглюкозидази альфа і 3,9 % у групі авальглюкозидази альфа) та Північної Америки (40,8 % у групі алглюкозидази альфа і 27,5 % у групі авальглюкозидази альфа).</p> <p>З 95 пацієнтів, включених в період ЕТР, 51 (53,7 %) був чоловічої статі і 44 (46,3 %) – жіночої статі. Розподіл пацієнтів чоловічої та жіночої статі був подібним до розподілу в період РАР. Пацієнти японського походження та дитячого віку продовжували отримувати авальглюкозидазу альфа в періоді ЕТР. Вік, стать, раса, етнічна приналежність, маса тіла, зріст та ІМТ були збалансовані серед пацієнтів, які продовжували приймати авальглюкозидазу альфа в періоді ЕТР, та пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа в періоді РАР та переведені на авальглюкозидазу альфа в періоді ЕТР.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати щодо ефективності:</b></p> <p>Сукупність даних з ефективності демонструє суттєве покращення при застосуванні авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа щодо клінічно значущих показників у пацієнтів з хворобою Помпе. Пацієнти, які отримували авальглюкозидазу альфа, продемонстрували клінічно значуще покращення щодо первинної кінцевої точки, % прогнозованої ФЖЄЛ. Дослідження досягло первинної кінцевої точки, що оцінювала зміну функції дихальних м'язів при застосуванні авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа – стандартом лікування хвороби Помпе, і продемонструвало сприятливі результати щодо ефективності авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа за первинною кінцевою точкою дослідження, % прогнозованої ФЖЄЛ на 49-му тижні (різниця середніх значень за методом LS – 2,43 %; 95 % ДІ: -0,13, 4,99); статистична не менша ефективність підтверджена (<math>p = 0,0074</math>), враховуючи перевищення попередньо визначеної межі не меншої ефективності -1,1.</p> <p>Первинна кінцева точка також була визначена щодо переваги. Статистичної значущості переваги не було досягнуто в групі авальглюкозидази альфа (<math>p = 0,0626</math>), хоча чисельно виражений ефект лікування авальглюкозидазою альфа був кращим, ніж алглюкозидазою альфа. Оскільки переваги не було досягнуто, формальне тестування було припинено відповідно до ієрархії тестування, а р-значення для вторинних кінцевих точок наведено на номінальному рівні (без поправки на кратність).</p> <p>Для вторинних кінцевих точок ефективності спостерігалися наведені нижче основні результати.</p> <p>- Зміна середніх значень за методом LS (стандартна похибка [СП]) результату 6MWT (пройдена відстань у метрах), показника функціональної витривалості, від вихідного рівня до 49-го тижня</p>

становила 32,21 (9,93) у групі авальглюкозидази альфа та 2,19 (10,40) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 30,01 (номінальне значення  $p = 0,0405$ ), що свідчить про покращення при застосуванні авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа.

На 49-му тижні 2 пацієнти з групи авальглюкозидази альфа зменшили використання засобу для ходьби порівняно з вихідним рівнем.

- Поодинокі випадки нового або частішого використання допоміжних засобів для ходьби порівняно з вихідним станом спостерігалися на 13, 25 та 37-му тижнях, а на 49-му тижні не спостерігалося жодного випадку в групі авальглюкозидази альфа порівняно з випадком лише на 37-му тижні в групі алглюкозидази альфа.

- Кількість пацієнтів, які почали використання пристрою для дихання порівняно з вихідним рівнем у період PАР була більшою в групі алглюкозидази альфа (1 пацієнт на 25-му тижні, 1 пацієнт на 37-му тижні та 2 пацієнти на 49-му тижні) порівняно з групою авальглюкозидази альфа (1 пацієнт на 37-му тижні та 2 пацієнти на 49-му тижні).

- Нефізіологічні значення MIP та MEP на рівні 200 см вод.ст. на вихідному рівні були зафіксовані після закриття бази даних у 4 пацієнтів і можуть відображати помилкове використання приладу для оцінки дихального тиску або неправильне введення даних. Це, ймовірно, пов'язано з помилками при введенні даних, які не були виправлені, незважаючи на неодноразові запити. Протягом періоду PАР дані цих 4 пацієнтів були включені, але був проведений апостеріорний аналіз чутливості шляхом виключення з даних значно відхилених показників 4 пацієнтів. Результати показали, що зміна від вихідного рівня до 49-го тижня середніх значень за методом LS (СП) MIP (% від прогнозованого) становила 8,70 (2,09) у групі авальглюкозидази альфа і 4,29 (2,19) у групі алглюкозидази альфа; отримана різниця становила 4,40 (95 % ДІ: -1,63, 10,44). Середнє значення за методом LS (СП) MEP (% від прогнозованого) від вихідного рівня до 49-го тижня становило 10,89 (2,84) у групі авальглюкозидази альфа та 8,38 (2,96) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 2,51 (95 % ДІ: -5,70, 10,73).

- Зміна середніх значень за методом LS (СП) результату ННД (сила м'язів нижніх кінцівок) (комбінований показник) від вихідного рівня до 49-го тижня становила 260,69 (46,07) у групі авальглюкозидази альфа та 153,72 (48,54) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 106,97 (95 % ДІ: -26,56, 240,50).

- Зміна середніх значень за методом LS (СП) за шкалою рухової функції QMFT, специфічною для хвороби Помпе (загальний показник), від вихідного рівня до 49-го тижня становила 3,98 (0,63) у групі авальглюкозидази альфа та 1,89 (0,69) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 2,08 (95 % ДІ: 0,22, 3,95), що свідчить про покращення при застосуванні авальглюкозидази

альфа порівняно з алглюкозидазою альфа. У групі авальглюкозидази альфа спостерігалось більше покращення (номінальне р-значення  $< 0,05$ ) між вихідним рівнем та 49-м тижнем за 3 показниками: у положенні лежачи піднімання витягнутих ніг, вставання зі стільця та ходьба на 10 метрів.

- У SF-12 зміна середніх значень за методом LS (СП) для сумарного показника фізичного компоненту від вихідного рівня до 49-го тижня становила 2,37 (0,99) у групі авальглюкозидази альфа та 1,60 (1,07) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 0,77 (95 % ДІ: -2,13, 3,67). Для сумарного показника психічного компоненту SF-12 зміна середніх значень за методом LS (СП) від вихідного рівня до 49-го тижня становила 2,88 (1,22) у групі авальглюкозидази альфа та 0,76 (1,32) у групі алглюкозидази альфа; різниця становила 2,12 (р-значення на номінальному рівні = 0,2427).

У пацієнта дитячого віку покращення показників ФЖЄЛ (% від прогнозованої), 6MWT, MIP, HND та QMFT спостерігалось в групі авальглюкозидази альфа від скринінгу до 49-го тижня. Щодо MIP, спостерігалась більша варіабельність даних під час кожного візиту, і чіткої тенденції не було виявлено. Дані за SF-12 для визначеної протоколом вибірки не оцінювалися у пацієнта дитячого віку.


Для пацієнтів, які перейшли з алглюкозидази альфа на авальглюкозидазу альфа через 49 тижнів і досягли часової точки 97 тижня на момент припинення збору даних, зміна середніх значень за методом LS (СП) % від прогнозованої ФЖЄЛ з 49-го по 97-й тиждень становила 0,15 (1,06), номінальне значення  $p = 0,8854$ , а зміна середніх значень за методом LS (СП) результату 6MWT (метрів) становила 23,32 (13,69), номінальне значення  $p = 0,0918$ . Середні значення ФЖЄЛ, 6MWT, HND та QMFT клінічно покращилися після переходу на новий препарат. Це також спостерігалось для показників MIP/MIP після виключення даних 4 пацієнтів, які були виключені через неправдоподібне значення MIP/MIP 200 см вод.ст. на вихідному рівні. Показник за педіатричним опитувальником якості життя для пацієнта дитячого віку становив 55,43 бала на вихідному рівні, а на 49-му тижні він збільшився до 63,04 бала.

Щодо третинних кінцевих точок, то більші середні показники за класифікаційною шкалою загальної рухової функції-88 (GMFM-88) (виміри D та E), а також зміни від вихідного рівня показника тесту «ходьба, сходження сходами, прийом Говерса та вставання зі стільця», результату HND (сила м'язів верхніх кінцівок) та показника за Європейським опитувальником щодо якості життя за 5 категоріями на 5 рівнях (Euro Quality of life 5D-5L) (що свідчить про клінічне покращення) спостерігалися у групі авальглюкозидази альфа порівняно з групою алглюкозидази альфа. Симптоми та наслідки за шкалою симптомів хвороби Помпе та шкалою наслідків хвороби Помпе, про які повідомляли пацієнти, покращилися від вихідного рівня до 49-го тижня і були значущими на номінальному

	<p>рівні для кількох доменів та загального показника для авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа. Загальне враження пацієнтів щодо змін здатності до повсякденної діяльності, симптомів, пов'язаних із захворюванням, та загальних змін рухливості було значно кращим на 49-му тижні у групі авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа. За шкалою специфічної активності при хворобі Помпе на основі моделі Раша не було виявлено значущої різниці у змінах від вихідного рівня до 49-го тижня при застосуванні авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа. Аналіз глобальної оцінки змін пацієнтами показав значне покращення при застосуванні авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа щодо зміни здатності до повсякденної діяльності (0,57, номінальне значення <math>p = 0,0231</math>), зміни симптомів, пов'язаних із захворюванням (0,78, номінальне значення <math>p = 0,0013</math>), та загальної зміни рухливості (0,65, номінальне значення <math>p = 0,0078</math>) на 49-му тижні.</p> <p><b>Результати щодо фармакокінетики:</b> фармакокінетичні параметри авальглюкозидази альфа виявилися подібними на 1-му та 49-му тижнях, що свідчить про відсутність явного накопичення після введення дози 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні. Середній кінцевий період напіввиведення становив від 1,3 до 1,6 години. Середній системний плазмовий кліренс становив від 1,22 до 1,37 л/год, а середній об'єм розподілу в рівноважному стані – від 6,7 до 7,6 л.</p>
21. Результати безпеки	<p>НЯ, що виникли під час лікування (TEAE), відповідали відомому профілю безпеки інших препаратів для ферментнозамісної терапії, а також основному захворюванню.</p> <p>Для кінцевих точок безпеки спостерігалися такі основні результати.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У період PАР частота виникнення TEAE становила 86,3 % (44/51 пацієнти) при застосуванні авальглюкозидази альфа та 91,8 % (45/49 пацієнтів) при застосуванні алглюкозидази альфа.</li> <li>- Серйозні НЯ, що виникли під час лікування (TESAE), спостерігалися у 8/51 (15,7 %) пацієнтів у групі авальглюкозидази альфа (у тому числі у 2,0 % [1/51] пов'язані з лікуванням) та у 12/49 (24,5 %) пацієнтів у групі алглюкозидази альфа (у тому числі у 6,1 % [3/49] пов'язані з лікуванням) у період PАР.</li> <li>- Один пацієнт, який отримував алглюкозидазу альфа, помер внаслідок TESAE – гострого інфаркту міокарда (не пов'язано з лікуванням) в період PАР і ще один пацієнт, який перейшов з алглюкозидази альфа на авальглюкозидазу альфа в періоді EТР, помер від наслідків аденокарциноми підшлункової залози (не пов'язано з лікуванням).</li> <li>- Остаточо припинили застосування досліджуваного лікарського засобу через TEAE протягом періоду PАР 4 пацієнти у групі алглюкозидази альфа (2 пацієнти з інфузійними реакціями [IP]), жоден пацієнт у групі авальглюкозидази альфа.</li> </ul>

	<p>- У 13 з 51 (25.5 %) пацієнтів, які отримували авальглюкозидазу альфа, та у 16/49 (32,7 %) пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа, виникла принаймні одна визначена протоколом IP протягом періоду PАР.</p> <p>-У період PАР повідомлялося про ТЕАЕ у вигляді підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази відповідно у 3,9 % (2/51) та 0 % (0/51) пацієнтів, які отримували авальглюкозидазу альфа (повідомлялось як про НЯ, що становить особливий інтерес (АЕСІ), у 2,0 % [1/51] та 0 % [0/51] відповідно) та у 6,1 % (3/49) та 4,1 % (2/49) пацієнтів, які отримували алглюкозидазу альфа (повідомлялося як про АЕСІ у 6,1 % [3/49] та 2,0 % [1/49] відповідно).</p> <p>- В обох групах спостерігалася подібна частота лабораторних або електрокардіографічних потенційно клінічно значущих відхилень, пов'язаних з лікуванням. Що стосується імуногенності, то титри антитіл до лікарського засобу були нижчими в групі авальглюкозидази альфа, і в обох групах лікування спостерігалася подібна частота серйозних НЯ та IP при пікових титрах. Загалом, частота IP та гіперчутливості у пацієнтів зростала зі збільшенням категорії пікових титрів. Титри антитіл до лікарського засобу не мали значущого впливу на маркери оцінки клінічної ефективності.</p> <p>- Отже, профіль безпеки авальглюкозидази альфа був порівнянним із профілем безпеки алглюкозидази альфа і, можливо, більш сприятливим.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Дані основного подвійно-сліпого порівняльного дослідження фази 3 СОМЕТ (ЕFC14028) продемонстрували, що авальглюкозидаза альфа суттєво покращує клінічно значущі показники стану дихальної системи та опорно-рухового апарату, а також якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та результати за оцінкою пацієнтів порівняно з алглюкозидазою альфа при лікуванні хвороби Помпе.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис) 

\_\_\_\_\_ (П.І.Б.)

**КЕРІВНИК ПІАРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НИКОЛАЄВА С. П.**



## Звіт про клінічне випробування № 02

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите когортне дослідження з використанням зростаючих доз для оцінки безпеки, фармакокінетики та попередньої ефективності авальглюкозидази альфа (neoGAA, GZ402666) у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, у яких на фоні лікування алглюкозидазою альфа спостерігалася клінічне погіршення або субоптимальна клінічна відповідь. Дослідження №: АСТ14132/Mini-COMET.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 жовтня 2017 року по 30 вересня 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Японія, Тайвань, Великобританія та Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: як мінімум 20 пацієнтів. Фактична: включено/рандомізовано 22 пацієнти, проліковано 22 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета дослідження – оцінити профіль безпеки авальглюкозидази альфа у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе (ІФХП), які раніше отримували лікування алглюкозидазою альфа. Вторинні цілі – охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль авальглюкозидази альфа та оцінити попередню ефективність авальглюкозидази альфа порівняно з алглюкозидазою альфа.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоетапне відкрите багатоцентрове багатонаціональне когортне дослідження 2 фази з введенням зростаючих доз шляхом повторних внутрішньовенних інфузій. <i>Етап 1</i> - Когорта 1 – 6 пацієнтів з ІФХП отримували авальглюкозидазу альфа у дозі 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 6 місяців. - Когорта 2 – 5 пацієнтів з ІФХП отримували авальглюкозидазу альфа у дозі 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 6 місяців. <i>Етап 2</i> - Когорта 3 – 11 пацієнтів з ІФХП були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для лікування авальглюкозидазою альфа у дозі

	40 мг/кг 1 раз на 2 тижні (фактично 5 пацієнтів рандомізовано) або лікування алглюкозидазою альфа у поточній стабільній дозі (фактично 6 пацієнтів рандомізовано) протягом 6 місяців.
12. Основні критерії включення	Пацієнт повинен мати задокументований дефіцит кислоти альфа-глюкозидази (ГАА), бути віком < 18 років, мати кардіоміопатію на момент встановлення діагнозу хвороби Помпе, регулярно отримувати стабільну дозу алглюкозидази альфа протягом щонайменше 6 місяців безпосередньо перед включенням у дослідження та мати задокументовані ознаки клінічного погіршення (Етап 1) або субоптимальної клінічної відповіді (Етап 2).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Авальглюкозидаза альфа Форма випуску: стерильний, непірогенний, ліофілізований препарат Шлях введення: внутрішньовенно (в/в) Режим дозування: авальглюкозидазу альфа вводили у вигляді внутрішньовенної інфузії у дозі 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні (пацієнтам когорти 1) або 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні (пацієнтам когорти 2 і когорти 3, рандомізованим у групу авальглюкозидази альфа) протягом 25 тижнів. Після завершення періоду первинного аналізу (РАР) всі пацієнти мали можливість отримувати тривале лікування авальглюкозидазою альфа в рамках періоду продовження лікування (ЕТР) у дозі 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні (когорти 1) або 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні (когорти 2 і 3), або у максимальній переносимій дозі (МПД) після її визначення. МПД була встановлена на рівні 40 мг/кг після консультації з Комітетом з моніторингу даних (DMC).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Алглюкозидаза альфа Форма випуску: стерильний, непірогенний, ліофілізована маса або порошок від білого до майже білого кольору Шлях введення: внутрішньовенно (в/в) Режим дозування: алглюкозидазу альфа вводили пацієнтам когорти 3, рандомізованим у групу алглюкозидази альфа, протягом 25 тижнів у поточній стабільній дозі (визначеній за дозою алглюкозидази альфа, що регулярно вводилася протягом щонайменше 6 місяців безпосередньо перед включенням у дослідження). Ці дози становили 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні [1 пацієнт], 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні [2 пацієнти], 20 мг/кг 1 раз на тиждень [1 пацієнт], 30 мг/кг 1 раз на тиждень [1 пацієнт] та 40 мг/кг 1 раз на тиждень [1 пацієнт]).
15. Супутня терапія	Оскільки імуномодулятори можуть впливати на імунологічну реакцію (тобто на вироблення антитіл до лікарського засобу) пацієнтів, ці препарати були заборонені під час проведення дослідження, а також до включення в дослідження протягом періоду, що відповідає 5-кратному періоду напіввиведення

	<p>імуномодулятора. Поліклональні імуноглобуліни, що вводилися окремо, не вважалися такими, що відповідають цій умові. Усі 22 пацієнти, включені в дослідження, повідомили про застосування щонайменше 1 супутнього лікарського засобу.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Ефективність</u>: попередньо визначені вторинні кінцеві точки включали зміну таких параметрів через 6 місяців: оцінка за шкалою загальної рухової функції-88 (GMFM-88) та класифікаційною системою загальної рухової функції – розширеною та модифікованою (GMFCS-E&amp;R); результат швидкого тесту рухової функції (QMFT); показник за шкалою функціональних навичок (домен рухливості) Педіатричного опитувальника для оцінки інвалідності при хворобі Помпе (Pompe-PEDI); кінцеві точки ехокардіографії (ЕхоКГ) (індекс маси лівого шлуночка [ІМЛШ]) та Z-показник маси лівого шлуночка [ММЛШ]); визначення положення повік (ширина міжпальпебральної щілини [IPFD], відстань від світлового рефлексу на рогівці до краю повіки [MRD-1] та крайова міжзіннична відстань [MPD]), а також креатинкіназа (КФК).</p> <p><u>Фармакокінетика</u>: вторинні кінцеві точки включали максимальну концентрацію в плазмі крові (<math>C_{max}</math>), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (<math>t_{max}</math>), площу під кривою від часу 0 до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (<math>AUC_{0-last}</math>), кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>), кліренс (CL) та об'єм розподілу (<math>V_d</math>).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Первинні кінцеві точки включали небажані явища (НЯ)/небажані явища, що виникають під час лікування (TEAE), включаючи інфузійні реакції (ІР); результати фізикального обстеження, включаючи масу тіла, зріст та окружність голови; клінічні лабораторні дослідження, включаючи біохімічні, гематологічні та аналіз сечі; визначення основних показників життєдіяльності; електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) у 12 відведеннях; та оцінку імуногенності.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Це проміжний аналіз усіх даних (РАР та ЕТР), наявних на дату останнього візиту останнього пацієнта в періоді РАР (який відбувся 30 вересня 2019 року) з метою подання до регуляторних органів. Дані з безпеки були узагальнені за допомогою описових методів за когортою/групою лікування в межах кожного етапу, а також за рівнями доз авальглюкозидази альфа (20 мг/кг, 40 мг/кг). Фармакокінетичні параметри були узагальнені для кожного візиту та рівня дози за допомогою описової статистики. Усі кінцеві точки ефективності були узагальнені описово за когортою дози та групою лікування. Для оцінки ефекту переходу на авальглюкозидазу альфа після застосування алглюкозидази альфа в поточній стабільній дозі була проведена порівняльна оцінка за дослідницьким комплексним показником та кількома іншими кінцевими точками ефективності з</p>

	<p>використанням модифікованої популяції пацієнтів, яким призначено лікування (mITT).</p> <p>Порівнювалися середні значення комплексних показників пацієнтів, які приймали авальглюкозидазу альфа та алглюкозидазу альфа. Контрольна група (лікування алглюкозидазою альфа) в когорті 3 слугувала еталоном. Ці аналізи також були повторені з використанням пацієнтів когорти 2 та/або когорти 1 у поєднанні з пацієнтами когорти 3, які отримували авальглюкозидазу альфа. Номінальні р-значення були отримані за допомогою методу повторної рандомізації.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Між когортами та групами лікування були очевидні диспропорції демографічних показників та характеристик пацієнтів на вихідному рівні, особливо щодо молодшого віку пацієнтів когорти 3 в групі алглюкозидази альфа (медіана = 3,6 року порівняно з медіаною = 8,2 року в когорті 1, 9,8 року в когорті 2 та 8,0 років у групі авальглюкозидази альфа когорти 3). Більша кількість пацієнтів чоловічої статі була включена в когорту 1 (n = 5 (83,3 %)) і когорту 2 (n = 3 (60 %)) (Етап 1), тоді як більше пацієнтів жіночої статі було включено в когорту 3 (n = 7 (63,6 %)) (Етап 2), але стратифікація рандомізації за статтю призвела до майже збалансованого співвідношення пацієнтів чоловічої і жіночої статі в когорті 3 (Етап 2). У когорті 1 та когорті 2 (Етап 1) було більше пацієнтів азійської раси, ніж у когорті 3 (Етап 2), а також більше пацієнтів з меншин (з 6 пацієнтів 2 негроїдної раси або афроамериканців та 1 іспанського або латиноамериканського походження) у групі алглюкозидази альфа в когорті 3.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Результати щодо ефективності</b></p> <p>Незважаючи на гетерогенність функціональних рівнів на вихідному рівні в межах та між когортами, тенденція до покращення загального відсоткового показника за GMFM-88 спостерігалася в усіх когортах. У всіх пацієнтів спостерігався незмінний або покращений показник протягом періоду PAR між когортами, за винятком 2 пацієнтів у когорті 1, у яких спостерігалася погіршення цього показника. Найбільший ступінь змін за GMFM-88 протягом періоду PAR спостерігався в групі алглюкозидази альфа; це можна пояснити молодшим віком пацієнтів і меншою часткою у групі пацієнтів з субоптимальною руховою реакцією на вихідному рівні. Дійсно, 3 з 6 пацієнтів були включені в когорту 3 на підставі єдиного критерію включення – появи птозу.</p> <p>У всіх когортах, окрім когорти 1, спостерігалася покращення загального результату QMFT, тоді як середній показник у когорті 1 (тобто в групі 20 мг/кг) залишався стабільним. Загалом, кореляція між GMFM-88 та QMFT з 16 пунктів, який є більш специфічним для хвороби Помпе, була номінально значущою.</p> <p>В індивідуальному порядку пацієнти демонстрували покращення або стабілізацію за шкалою функціональних навичок (домен рухливості) опитувальника Pompe-PEDI, як повідомляли пацієнти</p>

	<p>та особи, які здійснюють догляд за ними. Нормативні бали були низькими для цієї популяції пацієнтів, що свідчить, наскільки пацієнти відставали від однолітків на вихідному рівні, і на складність «наздоганяти», навіть якщо навички були набуті. Дев'ять пацієнтів мали нормативні бали вище 10 на вихідному рівні, а дані спостереження на 25-му тижні були наявні для 8 з них. Серед них у 3 пацієнтів показники покращилися, в 1 залишилися без змін, а в 1 знизилася на фоні лікування авальглюкозидазою альфа, тоді як у 2 пацієнтів показники ще більше знизилася, а в 1 покращилися на фоні лікування алглюкозидазою альфа.</p> <p>Усі пацієнти, окрім 1, мали нормальний індекс маси серця на вихідному рівні, оцінений за допомогою М-режиму або 2D-режиму Ехо-КГ. Протягом періоду первинного аналізу не спостерігалася зниження медіани Z-показника ММЛШ від вихідного рівня, а у єдиного пацієнта з аномальним значенням Z-показника ММЛШ на вихідному рівні (CRIM-негативного пацієнта у когорті 2) покращився показник до нормального діапазону на 25-му тижні, і це покращення зберігалася під час наступних візитів. У всіх пацієнтів розміри серця залишилися в межах норми або покращилися.</p> <p>Тенденція до покращення положення повік з обох сторін спостерігалася в групах лікування авальглюкозидазою альфа у дозі 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні порівняно з групами лікування авальглюкозидазою альфа у дозі 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні та алглюкозидазою альфа.</p> <p><b>Результати щодо фармакокінетики:</b> експозиція авальглюкозидази альфа зростала зі збільшенням дози без значного відхилення від пропорційності до дози. Параметри ФК виявилися подібними на 1-му та 25-му тижнях, що свідчить про відсутність явного кумулятивного ефекту введення препарату 1 раз на 2 тижні. При застосуванні дози 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні не було виявлено різниці у показниках ФК між пацієнтами з ІФХП, у яких спостерігалася клінічне погіршення та субоптимальна відповідь на лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, частота виникнення ТЕАЕ була подібною в усіх когортах та між 2 групами лікування в когорті 3. Найвища частка пацієнтів з ТЕАЕ спостерігалася в КСО «Інфекції та інвазії». У жодній з когорт не спостерігалася летальних випадків або відміни препарату через НЯ. Не було серйозного або важкого ТЕАЕ, яке вважалось би пов'язаним з досліджуваним лікуванням. У шести пацієнтів спостерігалися ІР, у 4 з них – щонайменше одна ІР у періоді РАР (всі легкого ступеня тяжкості) та у 4 – щонайменше одна ІР у періоді ЕТР (легкого ступеня тяжкості та 1 – помірного ступеня тяжкості), всі вони минули. Частота виникнення ІР була вищою у пацієнтів, які отримували лікування авальглюкозидазою альфа у дозі 40 мг/кг, але кількість пацієнтів з ІР була незначною (1 з 6 [16,7 %] та 4 з 13 [30,8 %] при застосуванні авальглюкозидази</p>

	<p>альфа у дозі 20 та 40 мг/кг відповідно), і не було виявлено очевидного зв'язку з дозою або лікуванням.</p> <p>Не повідомлялося про НЯ, пов'язані з лабораторними показниками або ЕКГ, протягом періоду PАР.</p> <p>У восьми пацієнтів утворилися антитіла до авальглюкозидази альфа з піковими титрами 6400, включаючи 1 пацієнта з посиленими антитілами. Цей відносно низький рівень імуногенності може бути пов'язаний з декількома факторами, включаючи низьку кількість CRIM-негативних пацієнтів (2 з 22), попереднє лікування алглюкозидазою альфа всіх пацієнтів та виключення пацієнтів з попереднім високим титром антитіл (титр антитіл до алглюкозидази альфа <math>\geq</math> 1:25600).</p> <p>Безпека обох досліджуваних доз авальглюкозидази альфа відповідає відомому профілю безпеки як авальглюкозидази альфа, так і алглюкозидази альфа, а також основному захворюванню.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати цього дослідження свідчать, що лікування авальглюкозидазою альфа у дозах 20 та 40 мг/кг 1 раз на 2 тижні є безпечним та ефективним для стабілізації або покращення клінічних результатів у пацієнтів з ІФХП, які раніше отримували авальглюкозидазу альфа в діапазоні різних доз від 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні до 40 мг/кг на тиждень і у яких спостерігалось клінічне погіршення або субоптимальна клінічна відповідь на фоні застосування цього режиму.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) \_\_\_\_\_

(підпис)

(П.І.Б.)

**КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.**



## Звіт про клінічне випробування № 03

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове багатонаціональне дослідження з використанням зростаючої дози для вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та дослідницьких показників ефективності повторних, 1 раз на 2 тижні, інфузій неоGAA пацієнтам з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування, та пацієнтам, які отримували терапію алглюкозидазою альфа. Дослідження №: TDR12857.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 серпня 2013 року по 25 лютого 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки, Франція, Бельгія, Данія, Нідерланди, Великобританія, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 21 пацієнт. Фактична: проліковано 24 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Група 1. Визначити у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування: - безпеку та переносимість неоGAA; - фармакокінетичні (ФК) параметри неоGAA; - фармакодинамічний (ФД) вплив неоGAA на скелетні м'язи та інші дослідницькі біомаркери; - вплив неоGAA на дослідницькі кінцеві точки ефективності. Група 2. Визначити у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які отримували лікування алглюкозидазою альфа: - безпеку та переносимість неоGAA; - параметри ФК неоGAA; - ФД вплив неоGAA на скелетні м'язи та інші дослідницькі біомаркери; - вплив неоGAA на дослідницькі кінцеві точки ефективності.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було багатоцентрове багатонаціональне відкрите дослідження з використанням зростаючої дози, з повторними 1 раз на 2 тижні внутрішньовенними (в/в) інфузіями неоGAA (3 рівні дози) пацієнтам з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування (група 1), та пацієнтам з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше отримували алглюкозидазу альфа (група 2).

12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком $\geq 18$ років з підтвердженим дефіцитом ферменту кислої $\alpha$ -глюкозидази (GAA) в тканинах будь-якого походження та/або з підтвердженою мутацією гена GAA та без встановленої гіпертрофії серця. Пацієнти, здатні пройти 50 м (приблизно 160 футів) без зупинки і без допоміжних пристроїв. Пацієнти з показником форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у вертикальному положенні $\geq 50\%$ від прогнозованої. У групі 1 пацієнти з хворобою Помпе з пізнім початком раніше не отримували лікування, а в групі 2 пацієнти з хворобою Помпе з пізнім початком раніше отримували лікування алглюкозидазою альфа протягом щонайменше 9 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	NeoGAA (рекомбінантна $\alpha$ -глюкозидаза людини, кон'югована з синтетичним біс-маннозо-6-фосфат-Ман6 гліканом) Форма випуску: стерильний, непірогенний, ліофілізований лікарський засіб в одноразовому флаконі об'ємом 20 мл. Вміст кожного флакона був відновлений стерильною водою і далі розведений розчином декстрози. Шлях введення: внутрішньовенна інфузія з поступовим збільшенням швидкості інфузії від 1 до 7 мл/кг/год. Режим дозування: 5 мг/кг, 10 мг/кг або 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом 24 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Протягом дослідження 15 з 24 пацієнтів, включених у дослідження, повідомили про застосування супутніх лікарських засобів з приводу небажаних явищ, що виникли під час лікування (TEAE).
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b> нижченаведені параметри ФК були розраховані для концентрацій у плазмі крові неоGAA після одноразового та багаторазового введення з використанням некомпартментних методів: максимальна концентрація в плазмі крові, що спостерігається (<math>C_{max}</math>), час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, розрахована з використанням трапецієподібного методу від моменту 0 до моменту в реальному часі <math>t_{last}</math> (<math>AUC_{last}</math>), площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, екстрапольована до нескінченності (<math>AUC</math>), кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>), загальний кліренс (<math>CL</math>) та об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>).</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b> після одноразового та багаторазового введення неоGAA оцінювали такі параметри ФД: вміст глікогену в скелетних м'язах, якісний (T1-зважені зображення, клас за Меркурі) та кількісний (Діксон, T2-зважені зображення) аналіз магнітно-резонансної томографії (МРТ) скелетних м'язів, аналіз скелетних м'язів та експресії РНК, а також рівень Ncx4 у сечі.</p> <p><b>Дослідницькі показники ефективності:</b> ефективність неоGAA оцінювали за функціональною здатністю та силою за допомогою таких функціональних показників: тест 6-хвилинного ходіння (6MWT), тест «ходьба, сходження сходами, прийом Говерса та вставання зі стільця» (GSGC), оцінка за шкалою загальної рухової функції-88 (GMFM-88), виміри D та E (GMFM-88-DE), швидкий тест рухової функції (QMFT).</p>

	багатовимірною шкалою втомлюваності педіатричного опитувальника щодо якості життя – звіт для дорослих (PedsQL), результати ручної динамометрії (ННД) п'ятнадцяти груп м'язів, а також дослідження функції легень (PFT).
17. Критерії оцінки безпеки	За пацієнтами спостерігали на предмет безпеки шляхом реєстрації небажаних явищ (НЯ), про які спонтанно повідомляли пацієнти або які помічав дослідник, інфузійних реакцій (ІР), результатів стандартних клінічних лабораторних досліджень (біохімічних, гематологічних, аналізу сечі), оцінки основних показників життєдіяльності (частота серцевих скорочень, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, сатурація кисню та частота дихання), температури, електрокардіограми (ЕКГ; автоматичне зчитування) у 12 відведеннях, фізикального обстеження, імуногенності (антитіла до неоGAA та до алглюкозидази альфа) та маси тіла.
18. Статистичні методи	<p>Усі аналізи, включаючи безпеку, ФД, ФК та ефективність, проводили у вибірці для повного аналізу з досліджуваної популяції. Ця вибірка складалася з усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 закінчену інфузію неоGAA.</p> <p><b>Безпека:</b> оцінка безпеки ґрунтувалася на аналізі описових статистичних показників (зведені таблиці) та індивідуальних даних щодо НЯ, імуногенності, клініко-лабораторних показників, основних показників життєдіяльності та ЕКГ. Небажані явища кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (версія 17.1), і кількість пацієнтів з ТЕАЕ узагальнювали за класом системи органів (КСО), терміном переважного використання (РТ) та зв'язком з досліджуваним препаратом для кожної групи та рівня дози. Інфузійні реакції, визначені як такі, що, на думку дослідника, пов'язані з лікуванням, і такі, що виникли протягом 24 годин після початку інфузії, були узагальнені за КСО і РТ для кожної групи і рівня дози, а також складено перелік окремих подій. Крім того, зведені таблиці НЯ та ІР, що виникли через <math>\leq 2</math> години, від <math>&gt; 2</math> до <math>\leq 24</math> годин, від <math>&gt; 24</math> до <math>\leq 48</math> годин та через <math>&gt; 48</math> годин після інфузії, були представлені за КСО та РТ для кожної групи та рівня дози. Описові статистичні дані за візитом дослідження, групою та рівнем дози були наведені для фактичних значень та змін від вихідного рівня для клініко-лабораторних показників та основних показників життєдіяльності. Крім того, частина клінічних лабораторних даних була узагальнена у вигляді таблиць динаміки. Були наведені дані ЕКГ.</p> <p>Аналіз титрів антитіл до неоGAA протягом дослідження використовувався для визначення часу, протягом якого пацієнти набували позитивного статусу антитіл до неоGAA (сероконвертовані), та максимального значення титру антитіл протягом дослідження (пікового титру). Динаміка титрів антитіл до неоGAA, пікові титри та час до сероконверсії були підсумовані (описова статистика) та наведені для кожної групи та рівня дози. Пацієнти з титрами, класифікованими як «стійкі та підвищені» (піковий титр <math>\geq 25\ 600</math> і останнє значення титру <math>\geq</math> пікового титру або на 1 ступінь розведення нижче пікового титру), «знижені» (сероконвертований пацієнт з останнім титром, щонайменше</p>

	<p>в 2 рази нижчим за піковий титр) або «толерантні» (сероконвертований пацієнт, який згодом має <math>\geq 2</math> послідовних негативних результатів), були представлені в таблиці частоти. Наявність/відсутність інгібуючих антитіл до неоGAA наведено за групами та рівнями доз.</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> концентрації неоGAA в плазмі крові та параметри ФК були узагальнені за допомогою описової статистики за групами, рівнями доз та тижнями дослідження.</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b> для кожної з 3 досліджуваних змінних ФД (вміст глікогену в тканинах чотириголового м'яза, оцінка МРТ скелетних м'язів та рівень Hex4 у сечі) були розраховані описові статистичні показники як для значень, що спостерігалися, так і для змін від вихідного рівня протягом кожного оцінюваного тижня дослідження загалом, за групами та за рівнем дози.</p> <p><b>Ефективність:</b> для кожної з 7 досліджуваних змінних функціональної ефективності (6MWT, GSGC, GMFM-88, QMFT, ННД, PedsQL і PFT) були розраховані зміни від вихідного рівня до 13-го тижня і зміни від вихідного рівня до 25-го тижня. У кожній групі для результатів пацієнтів та зміни від вихідного рівня були побудовані графіки залежності від часу з лінією середнього значення в популяції та 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Для кожної змінної результати були представлені загалом, за групами і за рівнем дози.</p> <p>Кожна кінцева точка ФД та функціональної ефективності була узагальнена за допомогою рангової кореляції Спірмена.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У групі 1 з 10 пацієнтів 7 (70,0 %) були жіночої статі і 3 (30,0 %) – чоловічої, а у групі 2 з 14 пацієнтів 5 (35,7 %) були жіночої статі і 9 (64,3 %) – чоловічої. Більшість пацієнтів в обох групах були неіспанського походження європеїдної раси, а середній вік та індекс маси тіла в кожній групі були подібними.</p> <p>У групі 1 середній вік пацієнтів у групі дозування 10 мг/кг був менше (26,0 років), ніж у групах дозування 5 мг/кг (55,8 року) та 20 мг/кг (49,1 року). Крім того, у групі дозування 10 мг/кг не було пацієнтів чоловічої статі. У групі 2 групи дозування були добре збалансовані за віком, статтю, расою, етнічною приналежністю, масою тіла, зростом та індексом маси тіла пацієнтів.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Результати щодо фармакокінетики</b></p> <p><u>Група 1:</u> концентрації неоGAA в плазмі крові знижувалися моноекспоненціально після закінчення в/в інфузії із середнім кінцевим періодом напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>) приблизно 1,0 година. Експозиція неоGAA зростала зі збільшенням дози; середній системний плазмовий кліренс (CL) знаходився в діапазоні від 0,92 до 1,28 л/год, а середній об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>) становив 2,40–3,02 л. Параметри ФК виявилися подібними на 1-му, 13-му та 25-му тижнях, що свідчить про відсутність явного впливу дозування 1 раз на 2 тижні на ФК неоGAA.</p> <p><u>Група 2:</u> концентрації неоGAA в плазмі знижувалися моноекспоненціально після закінчення в/в інфузії із середнім кінцевим періодом напіввиведення (<math>t_{1/2z}</math>) приблизно 1,0 година. Експозиція неоGAA зростала зі збільшенням дози; середній системний плазмовий</p>

кліренс (CL) знаходився в діапазоні від 1,0 до 1,57 л/год, а середній об'єм розподілу в рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становив 2,83–3,71 л. Параметри ФК виявилися подібними на 1-му, 13-му та 25-му тижнях, що свідчить про відсутність очевидного впливу дозування 1 раз на 2 тижні на ФК неоGAA.

**Результати щодо фармакодинаміки**

Група 1: біопсія чотириголового м'яза була можлива як на вихідному рівні, так і на 27-му тижні для 9 пацієнтів групи 1, які завершили дослідження. Дослідницькі центри було проінструктовано, що для біопсії слід брати зразки м'язової тканини, яка має нормальний вигляд (за результатами МРТ, якщо це можливо), щоб запобігти біопсії жирової або фіброзної тканини. У всіх пацієнтів групи 1 середній (стандартне відхилення [СВ]) рівень глікогену в скелетних м'язах на вихідному рівні становив 6,0 % (7,13 %), при цьому на 27-му тижні рівень знизився у 4 з 9 пацієнтів (зниження на 5,34 % і 0,57 % у 2 пацієнтів відповідно при застосуванні 5 мг/кг; зниження на 0,55 % у 1 пацієнта при застосуванні 10 мг/кг; і зниження на 1,12 % у 1 пацієнта при застосуванні 20 мг/кг).

Оцінка інтактного м'яза та заміщення жировою тканиною у верхній та нижній частині гомілки за шкалою Меркурі, Діксона та T2-зваженими зображеннями МРТ з В1-картуванням і без такого продемонструвала мінімальні зміни протягом усього дослідження. Середнє відсоткове зниження (СВ) концентрації Нех4 у сечі від вихідного рівня до 25-го тижня становило 30,3 % (18,63 %), 36,0 % (6,87 %) та 13,2 % (40,63 %) у групах дозування неоGAA відповідно 5, 10 та 20 мг/кг.

Група 2: біопсія чотириголового м'яза була можлива як на вихідному рівні, так і на 27-му тижні для 9 пацієнтів групи 2, які завершили дослідження. У всіх пацієнтів групи 2 середній (СВ) рівень глікогену в скелетних м'язах на вихідному рівні становив 6,5 % (7,92 %), і на 27-му тижні у 5 з 9 пацієнтів він знизився порівняно з вихідним рівнем (зниження на 0,34 % і 11,03 % у 2 пацієнтів, які отримували 5 мг/кг; і зниження на 0,01 %, 0,40 % і 0,77 % у 3 пацієнтів, які отримували 20 мг/кг).

Оцінка інтактного м'яза та заміщення жировою тканиною у верхній та нижній частині гомілки за шкалою Меркурі, Діксона та T2-зваженими зображеннями МРТ з В1-картуванням та без такого продемонструвала мінімальні зміни впродовж дослідження у пацієнтів групи 2. Середнє відсоткове зниження (СВ) від вихідного рівня до 25-го тижня концентрації Нех4 у сечі становило 7,5 % (38,77 %), 12,0 % (29,72 %) та 20,5 % (27,77 %) у групах дозування неоGAA відповідно 5, 10 та 20 мг/кг.

**Результати щодо дослідницьких показників ефективності**

Група 1: зміна від вихідного рівня середнього значення (СВ) відстані у 6MWT становила 12,0 м (21,00 м), -15,3 м (15,50 м) та 24,3 м (23,01 м) у групах дозування неоGAA 5, 10 та 20 мг/кг відповідно. Зміна від вихідного рівня середнього значення (СВ) відсотка прогнозованої відстані 6MWT на 25-му тижні становила 2,6 % (3,89 %), -2,1 % (2,19 %) та 3,9 % (3,45 %) у групах дозування неоGAA 5, 10 та 20 мг/кг відповідно.

На 25-му тижні спостерігалось збільшення відсотка від прогнозованої ФЖЄЛ, максимального тиску на видиху (MEP) та мінімального тиску на вдиху (MIP) порівняно з вихідним рівнем при всіх рівнях дози за винятком 5 мг/кг, де значення ФЖЄЛ залишалися стабільними.

Функція легень у відсотках від прогнозованої на вихідному рівні та на 25-му тижні у пацієнтів групи 1 - Середні значення (СВ) [медіана (мінімум, максимум)] - Повна вибірка для аналізу

	Група 1: 5мг/кг (N=4)		Група 1: 10мг/кг (N=3)		Група 1: 20мг/кг (N=3)	
	Вих. рівень	Тиж.25	Вих.рівень	Тиж.25	Вих. рівень	Тиж. 25
ФЖЄЛ - Вертикальне положення	81.4 (13.18) [57.5 (50.7; 88.0)]	82.5 (30.18) [55.8 (41.2; 90.7)]	82.4 (28.74) [81.1 (56.4; 109.8)]	86.7 (31.64) [80.1 (55.8; 129.1)]	88.4 (17.84) [53.3 (52.8; 84.0)]	89.3 (20.05) [58.9 (56.4; 93.3)]
ФЖЄЛ - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		-2.7 (8.81) [-4.8 (-12.1; 5.2)]		4.3 (4.90) [4.0 (-8.5; 9.3)]		6.2 (3.13) [6.1 (3.6; 9.3)]
MEP - Вертикальне положення	88.0 (20.23) [77.0 (75.6; 111.3)]	76.9 (11.97) [80.2 (82.0; 81.6)]	72.0 (12.20) [70.6 (60.5; 84.8)]	88.4 (4.39) [86.3 (83.2; 89.7)]	66.1 (18.51) [55.8 (55.0; 87.0)]	78.1 (22.26) [66.4 (64.1; 103.7)]
MEP - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		8.1 (2.79) [8.1 (6.1; 10.1)]		16.5 (7.95) [25.7 (8.8; 24.8)]		12.0 (4.00) [31.4 (8.2; 16.3)]
MIP - Вертикальне положення	78.9 (31.98) [78.4 (44.2; 108.0)]	63.0 (18.28) [54.2 (50.8; 84.0)]	75.7 (39.84) [64.0 (49.6; 121.6)]	86.3 (35.18) [67.4 (64.6; 126.9)]	50.2 (29.89) [39.9 (37.5; 73.1)]	58.1 (17.97) [65.9 (37.5; 70.7)]
MIP - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		6.1 (8.75) [6.1 (5.6; 6.6)]		18.6 (4.92) [31.4 (5.3; 15.0)]		7.9 (15.73) [0.0 (-2.4; 26.0)]

Середні показники за GMFM-88-DE та GSGC залишилися незмінними порівняно з вихідним рівнем у всіх групах дозування неоGAA в групі 1. Середні значення (СВ) результатів QMFT збільшилися порівняно з вихідним рівнем на 25-му тижні у групах дозування 5, 10 та 20 мг/кг на 0,7 (4,93), 1,7 (2,31) та 3,0 (2,65) бала відповідно (за 64-бальною шкалою). Показники ННД нижньої частини тіла зросли в середньому (СВ) на 11,6 % (4,69 %), 21,4 % (10,31 %) та 14,2 % (15,90 %) у групах дозування неоGAA 5, 10 та 20 мг/кг відповідно. Показники ННД верхньої частини тіла збільшилися на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем в середньому (СВ) на 8,2 % (25,88 %) і 19,0 % (7,49 %) у групах дозування неоGAA 5 і 10 мг/кг відповідно; зниження в середньому на 9,9 % (16,92 %) спостерігалось при застосуванні дози 20 мг/кг.

Середні показники щодо когнітивної втомлюваності, загальної втомлюваності та втомлюваності після сну/відпочинку залишилися незмінними порівняно з вихідним рівнем у всіх групах дозування неоGAA у групі 1, за винятком зменшення когнітивної та загальної втомлюваності у групі, яка отримувала дозу 20 мг/кг, на 25-му тижні із середнім зниженням на 11,1 (9,62) та 8,3 (7,22) бала на 25-му тижні (за 100-бальною шкалою).

Група 2: зміна від вихідного рівня середнього значення (СВ) відстані у 6MWT становила -4,0 м (30,53 м), 4,3 м (8,06 м) та -6,2 м (64,30 м) у групах дозування неоGAA 5, 10 та 20 мг/кг відповідно. Зміна від вихідного рівня середнього значення (СВ) відсотка від прогнозованої відстані в 6MWT на 25-му тижні становила -1,2 % (5,80 %), 0,7 %

(1,25 %) та -1,3 % (8,94 %) у групах дозування neoGAA 5, 10 та 20 мг/кг відповідно.

Відсоток прогнозованої ФЖЄЛ залишався стабільним при всіх рівнях доз neoGAA протягом усього періоду лікування. Однак спостерігалось збільшення відсотка прогнозованого МЕР на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем у групах доз 10 і 20 мг/кг та збільшення відсотка прогнозованого МІР на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем у групах доз 5 і 10 мг/кг.

Функція легень у відсотках від прогнозованої на вихідному рівні та на 25-му тижні у пацієнтів групи 2 - Середні значення (СВ) [медіана (мінімум, максимум)] - Повна вибірка для аналізу

	Група 2: 5 мг/кг (N=4)		Група 2: 10 мг/кг (N=4)		Група 2: 20 мг/кг (N=6)	
	Вих.рівень	Тиждень 25	Вих.рівень	Тиждень 25	Вих.рівень	Тиждень 25
ФЖЄЛ - Вертикальне положення	75,8 (11,00) [72,9 (66,3, 92,0)]	75,3 (9,33) [72,6 (67,1, 88,7)]	82,3 (23,00) [73,3 (65,3, 117,3)]	80,3 (22,79) [70,2 (66,7, 114,2)]	79,4 (16,40) [70,3 (60,6, 95,1)]	69,9 (16,82) [60,2 (45,3, 92,0)]
ФЖЄЛ - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		-0,5 (4,31) [-2,3 (-3,3, 5,9)]		-2,0 (2,24) [-2,9 (-3,5, 1,3)]		1,4 (5,71) [0,3 (-4,3, 10,1)]
МЕР - Вертикальне положення	57,9 (14,00) [50,4 (25,2, 100,8)]	54,4 (16,00) [51,9 (33,6, 100,2)]	60,2 (16,31) [51,1 (38,5, 118,0)]	60,1 (42,91) [58,1 (47,7, 148,0)]	64,9 (25,31) [62,2 (45,9, 112,7)]	65,6 (17,71) [53,3 (40,8, 104,3)]
МЕР - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		-3,5 (10,01) [-7,4 (-11,6, 12,3)]		15,7 (38,19) [-3,0 (-7,8, 60,0)]		6,9 (21,30) [3,8 (-14,0, 37,4)]
МІР - Вертикальне положення	47,0 (25,41) [40,3 (25,4, 81,9)]	57,5 (22,66) [53,9 (33,8, 88,3)]	79,6 (23,19) [62,7 (55,1, 101,1)]	84,4 (8,81) [86,3 (72,1, 93,0)]	74,2 (17,01) [61,6 (43,3, 87,7)]	71,8 (19,00) [77,1 (40,0, 92,2)]
МІР - Зміна від вихідного рівня до тижня 25		10,5 (7,26) [7,4 (6,0, 21,3)]		4,2 (12,50) [3,9 (-8,1, 17,0)]		-0,2 (6,83) [0,9 (-8,4, 6,8)]

Середні показники за GMFM-88-DE та GSGC залишилися незмінними порівняно з вихідним рівнем у всіх групах дозування neoGAA у групі 2. Середні значення (СВ) результату QMFT дещо зменшилося на -1,5 (2,65) бала відносно вихідного рівня на 25-му тижні при застосуванні дози 5 мг/кг та збільшилося на 3,0 (1,63) і 1,2 (1,92) бала у групах, які отримували дози 10 і 20 мг/кг, відповідно (за 64-бальною шкалою). Показники ННД нижньої та верхньої частини тіла відповідно збільшилися на 25-му тижні в середньому (СВ) на 14,3 % (27,32 %) та 10,8 % (17,79 %) порівняно з вихідним рівнем при застосуванні дози 10 мг/кг. При дозах 5 і 20 мг/кг середні значення результатів ННД верхньої та нижньої частини тіла залишалися стабільними або мали тенденцію до зниження на 25-му тижні (середній відсоток зміни [СВ] для нижньої частини тіла на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем: 5 мг/кг = -0,5 % [13,07 %] і 20 мг/кг = -14,5 % [42,23 %]; відсоток зміни для верхньої частини тіла на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем: 5 мг/кг = -8,1 % [24,46 %] і 20 мг/кг = -15,3 % [27,69 %]).

Середні показники щодо когнітивної втомлюваності, загальної втомлюваності та втомлюваності після сну/відпочинку залишилися

	незмінними порівняно з вихідним рівнем у всіх групах дозування неоGAA групи 2.
21. Результати безпеки	<p><u>Група 1:</u> летальних випадків не було, повідомлялося про 2 пов'язані з препаратом серйозні НЯ (СНЯ) (респіраторний дистрес і дискомфорт у грудях) у 1 пацієнта (5 мг/кг), який згодом припинив лікування. Обидва СНЯ минули без наслідків. Вісім (80,0 %) пацієнтів повідомили щонайменше про 1 ТЕАЕ із загальної кількості 83 НЯ, причому більшість ТЕАЕ були легкого ступеня тяжкості при всіх рівнях доз. При застосуванні всіх доз, незалежно від зв'язку з препаратом, найпоширенішими ТЕАЕ були головний біль (8 випадків у 4 пацієнтів), висип (8 випадків у 3 пацієнтів), запаморочення (7 випадків у 3 пацієнтів), нудота (4 випадки у 3 пацієнтів), герпес ротової порожнини (4 випадки у 1 пацієнта), дисменорея (4 випадки у 2 пацієнтів) та діарея (3 випадки у 3 пацієнтів).</p> <p>Загалом, зареєстровано 11 випадків ІР у 4 пацієнтів групи 1. Усі ІР були несерйозними, за винятком 2 ІР/СНЯ у формі респіраторного дистресу та дискомфорту в грудях у 1 пацієнта. Найчастіше зареєстрованими проявами ІР були припливи (2 з 11 випадків), а всі інші випадки ІР виникали одноразово.</p> <p>У 1 пацієнта при застосуванні 20 мг/кг повідомлено про ІР у вигляді еритеми під час четвертої інфузії. Результати дослідження зразків, зібраних після цього випадку, були негативними на антитіла класу IgE до неоGAA та активацію комплементу і в межах норми на триптазу (2,4 мкг/л, нормальний діапазон <math>\leq 12,5</math> мкг/л). Шість явищ ІР, включаючи дискомфорт у грудях, кашель, респіраторний дистрес, припливи, запаморочення та нудоту, були зареєстровані у 1 пацієнта при застосуванні 5 мг/кг під час дев'ятої інфузії неоGAA (17-й тиждень). Результати дослідження зразків, зібраних після цих подій, були негативними на антитіла класу IgE до неоGAA, позитивними на активацію комплементу та в межах норми на триптазу (3,6 мкг/л). Цей пацієнт мав негативний статус антитіл до неоGAA під час скринінгу і сероконвертований на 13-му тижні з титром 1600 і титром 3200 безпосередньо перед появою 6 явищ ІР, які виникли під час дев'ятої інфузії.</p> <p>Не повідомлялося про побічні реакції, пов'язані з відхиленнями лабораторних показників або ЕКГ. У 9 (90,0 %) пацієнтів протягом періоду лікування утворились антитіла до неоGAA з максимальним титром 25600, що спостерігався у всіх пацієнтів групи 1. У одного пацієнта (5 мг/кг) на 27-му тижні були виявлені антитіла, що пригнічували поглинання ферменту; жодні антитіла до неоGAA не пригнічували ферментативну активність.</p> <p><u>Група 2:</u> летальних випадків не було, повідомлялося про 1 непов'язане з препаратом СНЯ у вигляді шлунково-кишкової кровотечі (5 мг/кг) у 1 пацієнта, яке минуло без наслідків. Дванадцять (85,7 %) пацієнтів повідомили щонайменше про 1 ТЕАЕ із загальної кількості 93 НЯ, причому більшість ТЕАЕ були легкого ступеня тяжкості при всіх рівнях доз. При застосуванні всіх доз, незалежно від зв'язку з препаратом, найпоширенішими ТЕАЕ були головний біль (10 випадків у 3 пацієнтів),</p>

міалгія (6 випадків у 1 пацієнта), кістково-м'язовій біль (4 випадки у 3 пацієнтів), падіння (4 випадки у 2 пацієнтів) та назофарингіт (3 випадки у 3 пацієнтів).

Загалом зареєстровано 14 випадків IP у 4 пацієнтів групи 2. Усі IP були несерйозними. Найчастішими проявами IP були міалгія (6 з 14 випадків у 1 пацієнта) та головний біль (2 з 14 випадків у 1 пацієнта), а всі інші випадки IP виникали одноразово.

Три явища IP (гіперчутливість, свербіж та генералізований висип) були зареєстровані у 1 пацієнта при застосуванні 20 мг/кг під час тринадцятої інфузії neoGAA. Результати дослідження зразків, зібраних у зв'язку з цими явищами, були негативними на антитіла класу IgE до neoGAA, позитивними на активацію комплементу і в межах норми на триптазу (4,7 мкг/л).

Не було зареєстровано побічних реакцій, пов'язаних з оцінкою ЕКГ.

У пацієнтів групи 2 оцінка імуногенності включала визначення антитіл до neoGAA та антитіл класу IgG до алглюкозидази альфа. П'ять (35,7 %) пацієнтів групи 2 отримали позитивні результати на антитіла до neoGAA під час скринінгу та на 1-му тижні з максимальним титром 1600, що спостерігався на 1-му тижні. З 9 пацієнтів з негативними результатами на антитіла до neoGAA під час скринінгу та на 1-му тижні у 2 пацієнтів відбулася сероконверсія з утворенням антитіл до neoGAA під час лікування neoGAA з максимальним титром 1600. Антитіла до neoGAA не пригнічували поглинання ферменту або ферментативну активність.

Щодо алглюкозидази альфа, у 7 (50,0 %) пацієнтів групи 2 на 1-му тижні лікування отримано позитивні результати на антитіла класу IgG до алглюкозидази альфа з максимальним титром 6400, який спостерігався у всіх пацієнтів. З 7 пацієнтів групи 2, які на 1-му тижні мали негативний результат на антитіла до алглюкозидази альфа, у 3 пацієнтів відбулася сероконверсія з утворенням антитіл до алглюкозидази альфа під час лікування neoGAA з максимальним титром 3200.

## 22. Висновок (заключення)

У цьому дослідженні neoGAA був загалом безпечним і добре переносився у дозах 5, 10 і 20 мг/кг як пацієнтами з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування (група 1), так і пацієнтами з хворобою Помпе з пізнім початком, які лікувалися алглюкозидазою альфа (група 2). Не зареєстровано летальних випадків або небезпечних для життя СНЯ. У двох пацієнтів (1 пацієнт, який раніше не отримував лікування, та 1 пацієнт, який отримував лікування) повідомлялося про 3 СНЯ, включаючи 2 пов'язані з препаратом СНЯ, у вигляді респіраторного дистресу та дискомфорту в грудях, про які повідомив 1 пацієнт, який раніше не отримував лікування (5 мг/кг) і який згодом був виключений з дослідження. Більшість ТЕАЕ, що спостерігалися під час дослідження, вважалися легкими за тяжкістю.

В обох групах було зареєстровано 25 IP у 8 пацієнтів. У групі 1 у 9 пацієнтів (90,0 %) відбулася сероконверсія антитіл до neoGAA, а в групі 2 у 2 з 9 пацієнтів (22,2 %) з негативним статусом антитіл на вихідному рівні відбулася сероконверсія антитіл до neoGAA.

У жодного пацієнта не було виявлено позитивних результатів на пригнічення активності ферменту і лише у 1 пацієнта в групі 1 було виявлено позитивний результат на пригнічення поглинання ферменту.

Концентрації neoGAA в плазмі крові знижувалися моноекспоненціально після закінчення внутрішньовенної інфузії із середнім  $t_{1/2\alpha}$  1,0 година як у групі 1, так і в групі 2. В обох групах експозиція neoGAA зростала зі збільшенням дози, а параметри ФК були подібними на 1-му, 13-му та 25-му тижнях, що свідчить про відсутність явного впливу дозування 1 раз на 2 тижні на ФК neoGAA. Фармакокінетика neoGAA виявилася загалом подібною у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які раніше не отримували лікування (група 1), та у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які лікувались алглюкозидазою альфа (група 2).

Рівень глікогену в біоптатах чотириголового м'яза був загалом низьким на вихідному рівні в обох групах і залишався практично незмінним протягом усього дослідження. Невелике зниження рівня глікогену спостерігалось у 4 з 9 пацієнтів у групі 1 та у 5 з 9 пацієнтів у групі 2 без будь-якого зв'язку з дозою neoGAA. В обох групах рівень Hex4 у сечі знизився при всіх рівнях дози neoGAA, окрім 5 мг/кг на 13-му тижні у групі 2, без чіткого зв'язку з рівнем дози. МРТ м'язів на вихідному рівні свідчила про відносно легке ураження пацієнтів в обох групах, яке залишалося в основному стабільним протягом 24-тижневого періоду лікування, що оцінювалося якісно за оцінкою T1-зважених зображень за шкалою Меркурі та кількісно за послідовністю Діксона і T2-зважених зображень.

Відстань, пройдена під час тесту 6-хвилинного ходіння, була загалом стабільною або мала тенденцію до збільшення при застосуванні neoGAA, незалежно від групи пацієнтів або рівня дози. При всіх рівнях дози у групі 1 спостерігалось збільшення відсотка прогнозованої ФЖСЛ, МЕР та МІР на 25-му тижні порівняно з вихідним рівнем, за винятком групи дозування 5 мг/кг, де значення ФЖСЛ залишалися стабільними. У групі 2 показники ФЖСЛ, МЕР і МІР або залишалися стабільними, або виявляли невелике збільшення без чіткої залежності від дози. В обох групах стан пацієнтів залишався стабільними або покращувався за рядом функціональних показників. В обох групах спостерігалось покращення результатів QMFT та ННД без зв'язку з групою пацієнтів або рівнем дози; зменшення загальної та когнітивної втомлюваності спостерігалось при застосуванні 20 мг/кг neoGAA у пацієнтів групи 1. Оцінки за GSGC та GMFM-88 показали мінімальні зміни в обох групах та при всіх рівнях доз.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) \_\_\_\_\_

(підпис)


(П.І.Б.)

**КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.**



### Звіт про клінічне випробування № 04

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове багатонаціональне розширене дослідження довгострокової безпеки та фармакокінетики застосування авальглюкозидази альфа (neoGAA, GZ402666) у вигляді повторних інфузій 1 раз на 2 тижні пацієнтам з хворобою Помпе. Дослідження №: LTS13769/NEO-EXT.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 лютого 2014 року по 12 грудня 2022 року. Аналіз, представлений у цьому звіті, зроблений на основі даних на дату закриття бази даних 16 лютого 2023 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Данія, Франція, Німеччина, Нідерланди, Великобританія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: кількість учасників визначали шляхом залучення з інших досліджень авальглюкозидази альфа Фактична: проаналізовано: 24 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна</b> Оцінити довгострокову безпеку та фармакокінетику (ФК) авальглюкозидази альфа в учасників з хворобою Помпе, які раніше завершили дослідження авальглюкозидази альфа. <b>Вторинна</b> Оцінити довгостроковий вплив авальглюкозидази альфа на змінні фармакодинаміки, щоб визначити, чи зберігаються позитивні ефекти авальглюкозидази альфа, та оцінити динаміку відповіді на лікування. <b>Дослідницька</b> Оцінити довгостроковий вплив авальглюкозидази альфа на змінні ефективності, щоб визначити, чи зберігаються позитивні ефекти авальглюкозидази альфа, та оцінити динаміку відповіді на лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите багатоцентрове багатонаціональне розширене дослідження з проведенням повторних внутрішньовенних (в/в) інфузій авальглюкозидази альфа (neoGAA, GZ402666).

12. Основні критерії включення	Пацієнти з хворобою Помпе, які завершили дослідження авальглюкозидази альфа TDR12857.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: Авальглюкозидаза альфа Одноразова доза: 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг Дозування: 5 мг/кг 1 раз на 2 тижні, 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні, 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні Спосіб застосування: Внутрішньовенна (в/в) інфузія
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Усі 24 пацієнти, включені в дослідження, повідомили про застосування супутніх лікарських засобів протягом дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b>  <math>C_{max}</math> – максимальна концентрація у плазмі крові, що спостерігається  <math>AUC_{last}</math> – розрахована площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу  <math>AUC</math> – площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу  <math>t_{last}</math> – час, що відповідає останній концентрації вище межі кількісного визначення  <math>t_{1/2z}</math> – кінцевий період напіввиведення, пов'язаний з нахилом кінцевої частини кривої «активність-час» (<math>\lambda_z</math>)  <math>CL</math> – видимий загальний кліренс препарату з плазми крові  <math>V_d</math> – видимий об'єм розподілу у кінцевій (<math>\lambda_z</math>) фазі</p> <p><b>Фармакодинаміка:</b>  МРТ скелетних м'язів  Голкова або відкрита біопсія скелетних м'язів  Рівень Hex4 у сечі</p>  <p><b>Дослідницькі показники ефективності:</b>  Тест 6-хвилинного ходіння (6MWT)  Дослідження легеневої функції (форсована життєва ємність легень [ФЖСЛ], об'єм форсованого видиху [ОФВ], максимальний тиск на видиху [MEP], максимальний тиск на вдиху [MIP], максимальна швидкість видиху [PEF])</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка небажаних явищ, у тому числі інфузійних реакцій (IP) та летальних випадків Фізикальне обстеження Клінічні лабораторні дослідження, включаючи гематологічні, біохімічні та аналіз сечі Основні показники життєдіяльності Маса тіла ЕКГ у 12 відведеннях Оцінка імуногенності

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Аналіз фармакодинаміки:</b>  Описові статистичні показники (включаючи середнє значення, стандартне відхилення [СВ], медіану, мінімум, максимум та 95 % довірчий інтервал для змін) для параметрів, що спостерігалися та для змін від вихідного рівня (та/або повторного вихідного рівня, якщо визначено) за візитом були представлені для кількісних параметрів, за групами та кожною групою учасників/рівнем дози, якщо не визначено інакше. Якісні результати, які були категоріальними, були представлені із зазначенням кількості та відсотка учасників у кожній категорії. Якщо спостерігалася лінійна тенденція у зміні фармакодинамічної кінцевої точки, то для моделювання зміни від вихідного рівня з часом використовувалася лонгітюдна модель.</p> <p><b>Аналіз ефективності</b>  Вторинні кінцеві точки були підсумовані як у повній вибірці для аналізу, так і у вибірці для аналізу ефективності.</p> <p>Показники, що спостерігалися, зміни результату 6MWT (пройдена відстань, фактична та відсоток прогнозованої) та параметрів дослідження функції легень (фактична та відсоток прогнозованої ФЖСЛ в положенні лежачи та стоячи, ОФВ1, МІР, МЕР та РЕФ) від вихідного рівня та зміни від повторного вихідного рівня (тільки для учасників, які перейшли в дослідження LTS) до кожної відповідної часової точки дослідження були підсумовані з використанням зведеної статистики. 95 % ДІ використовувалися для оцінки зміни від вихідного рівня під час кожного візиту. Відсутні дані не враховувалися. Було представлено спагеті-діаграми, що відображають дані учасників у динаміці.</p> <p><b>Аналіз безпеки</b>  Для обраних параметрів безпеки, що представляють інтерес, були розраховані описові статистичні показники для фактичних значень і змін від вихідного рівня за часовими точками. Дані також були нанесені на графік. Для цілей аналізу вихідне значення було визначено як останнє значення перед першим введенням авальглюкозидази альфа у дослідженні TDR12857.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 24 учасників, включених у дослідження TDR12857, 12 (50,0 %) були чоловічої статі (3 [30,0 %] у групі 1 і 9 [64,3 %] у групі 2) і 12 (50 %) були жіночої статі (7 [70,0 %] у групі 1 і 5 [35,7 %] у групі 2). Більшість учасників в обох групах належали до європеоїдної раси (8 [80,0 %] у групі 1 і 13 [92,9 %] у групі 2).</p> <p>Серед 21 учасника, які завершили дослідження TDR12875, 19 дали згоду і були включені в дослідження довгострокової безпеки LTS13769.</p> <p>Середній вік на момент встановлення діагнозу хвороби Помпе становив 43,3 та 36,3 року в групах 1 та 2 відповідно. Кількість учасників з підтвердженою хворобою Помпе в сімейному анамнезі становила 40,0 % та 42,9 % у групах 1 та 2 відповідно. У групах 1 і 2 2/10 учасників (20,0 %) і 3/14 учасників (21,4 %), відповідно, на</p>

	вихідному рівні використовували той чи інший допоміжний засіб для ходьби.
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакодинаміка</b></p> <p>Результати МРТ скелетних м'язів: загалом, результати учасників щодо індексу маси м'язів, площі поперечного перетину, жирової фракції за Діксоном та T2-зважених зображень (з V1-картуванням та без нього) були стабільними протягом усього дослідження. Зазвичай у пацієнтів цієї популяції очікується зниження цих показників внаслідок прогресування захворювання, що може свідчити про те, що лікування авальглюкозидазою альфа може сприяти збереженню м'язів.</p> <p>Результати щодо вмісту глікогену в скелетних м'язах:</p> <p>У всіх учасників групи 1 середнє значення (СВ) рівня глікогену в лівому чотириголовому м'язі становило 3,7 % (3,6 %; N = 4) на вихідному рівні, при подібному рівні на 27-му тижні – 2,9 % (1,5 %; N = 3). Середнє значення (СВ) рівня глікогену в правому чотириголовому м'язі становило 7,5 % (8,8 %; N=6) на вихідному рівні, а на 27-му тижні знизився до 6,6 % (7,1 %; N = 6) зі зміною від вихідного рівня -0,9 % (2,4 %).</p> <p>У всіх учасників групи 2 середнє значення (СВ) рівня глікогену в лівому чотириголовому м'язі становило 6,9 % (8,6 %; N = 11) на вихідному рівні та знизилося на 27-му тижні до 4,0 % (4,7 %; N = 7) зі зміною від вихідного рівня -1,7 % (4,2 %). Середнє значення (СВ) рівня глікогену в правому чотириголовому м'язі становило 3,9 % (2,3 %; N = 2) на вихідному рівні, а на 27-му тижні – 6,0 % (3,3 %; N = 2) зі зміною від вихідного рівня на 2,0 % (1,0 %). Загалом, біоптати, взяті у більшості учасників груп 1 і 2, представляли легку форму захворювання з низьким рівнем накопиченого глікогену, що ускладнювало гістопатологічну оцінку впливу авальглюкозидази альфа на загальний або лізосомальний глікоген.</p> <p>Рівень тетрасахаридів глюкози в сечі: у групі 1 в середньому зниження концентрації Нех4 у сечі порівняно з вихідним рівнем спостерігалось з часом в усіх групах лікування. Середнє значення (СВ) на вихідному рівні становило 7,0 (3,9) ммоль/моль у групі 5 мг/кг, 13,0 (4,8) ммоль/моль у групі 10 мг/кг та 5,4 (4,3) ммоль/моль у групі 20 мг/кг. Найбільше зменшення середнього значення (СВ) становило 8,5 ммоль/моль (СВ неможливо обчислити) на 442 тижні у групі 5 мг/кг, 12,5 ммоль/моль (СВ неможливо обчислити) на 416 тижні у групі 10 мг/кг та 4,4 ммоль/моль (СВ неможливо обчислити) на 234 тижні у групі 20 мг/кг. У групі 2 зниження середнього значення концентрації Нех4 у сечі порівняно з вихідним рівнем спостерігалось у групах 10 мг/кг та 20 мг/кг, а у групі 5 мг/кг спостерігалось підвищення з подальшим зниженням порівняно з вихідним рівнем. Середнє значення (СВ) на вихідному рівні становило 7,0 (3,8) ммоль/моль у групі 5 мг/кг, 3,9 (1,9) ммоль/моль у групі 10 мг/кг та 7,5 (8,3) ммоль/моль у групі 20 мг/кг. Найбільше</p>

	<p>зменшення середнього значення (СВ) становило 5,9 (0,1) ммоль/моль на 260-му тижні у групі 5 мг/кг, 2,9 (1,2) ммоль/моль, 2,9 (1,7) ммоль/моль та 2,9 (СВ не можливо обчислити) ммоль/моль на 234-му, 260-му та 416-му тижнях відповідно у групі 10 мг/кг та 10,5 (11,7) ммоль/моль на 390-му тижні у групі 20 мг/кг.</p> <p><b>Ефективність</b></p> <p>Загалом стан учасників залишався стабільним протягом лікування з варіаціями показників тесту 6-хвилинного ходіння, форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху, максимального тиску на видиху, максимального тиску на вдиху та максимальної швидкості видиху, зумовленими віком та супутніми захворюваннями.</p> <p><b>Результати щодо фармакокінетики</b></p> <p>В учасників, які раніше отримували лікування алглюкозидазою альфа, спостерігалася ФК авальглюкозидази альфа, подібна до учасників, які ранше не отримували лікування. Після введення 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні середній <math>t_{1/2}</math> становив приблизно 1,6–1,8 години. Середній системний плазмовий кліренс становив приблизно 1,0 л/год, а середній об'єм розподілу в рівноважному стані знаходився в діапазоні від 3,1 до 3,9 л.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом у всіх 24 учасників (100,0 %) під час дослідження спостерігалася щонайменше 1 небажане явище, що виникають під час лікування (ТЕАЕ), загалом було зареєстровано 1163 ТЕАЕ. Більшість ТЕАЕ та серйозних небажаних явищ (СНЯ) пов'язані з основним захворюванням та іншими супутніми захворюваннями, зумовленими віком учасників. Загалом у 9 учасників (37,5 %) виникло 39 СНЯ, а в 1 учасника – 6 ТЕАЕ, що призвело до остаточного припинення лікування. В одного учасника в групі 1 виникло летальне ТЕАЕ, пов'язане з гострою дихальною недостатністю, в період після лікування на 2143-й день дослідження, через 56 днів після останнього введення досліджуваного лікарського засобу. Загалом було зареєстровано 41 визначену протоколом інфузійну реакцію (ІР) у 7 учасників і 60 визначених алгоритмом ІР у 14 учасників. В одного учасника в групі 1 виникло два НЯ у вигляді артралгії, які були розцінені як тяжкі шкірні та можливо імуноопосередковані реакції. У двох учасників виникли ТЕАЕ, які відповідали анафілаксії згідно зі стандартними запитами (SMQ) Медичного словника для регуляторної діяльності. Обидва одужали, а один учасник був виключений з дослідження. З 2 учасників, які отримували інфузії в домашніх умовах (32 – 1 учасник і 36 інший), у 1 учасника спостерігалася 1 ТЕАЕ (кашель). Загалом спостерігалася значне зниження рівня аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази та лактатдегідрогенази.</p> <p>Як і очікувалося при застосуванні ФЗТ, у 90,0 % (9 з 10 учасників) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, утворилися антитіла до лікарського засобу (ADA) під час лікування, які у 80,0 % (8 учасників) були стійкими, а в 1 учасника толеризованими,</p>

набувши з часом ADA-негативного статусу. У 42,9 % (6 з 14 учасників), які отримували лікування, утворилися ADA під час лікування, причому в 4 учасників, які були ADA-негативними на початку дослідження, утворилися зумовлені лікуванням ADA, а у 2 учасників спостерігалася посилена відповідь (посилені лікуванням ADA – це ADA, що існували раніше, але підвищилися щонайменше на два титри від вихідного рівня після введення досліджуваного препарату). Загалом, у 15 з 24 учасників (62,5 %) утворилися ADA під час лікування. З них у 13 учасників реакція була індукована лікуванням, а у 5 учасників попередньо існували ADA і з них у 2 розвинулася відповідь, посилена лікуванням. З 13 учасників з ADA, зумовленими лікуванням, у 2 вони вважалися транзиторними, у 10 – персистуючими, а у 1 учасника толеризованими, набувши з часом ADA-негативного статусу. Загальна медіана пікового титру в учасників, які раніше не отримували лікування, становила 1600 (діапазон від 200 до 51200), а медіана пікового титру в лікованих учасників – 400 (діапазон від 100 до 12800). Медіана часу до сероконверсії від дати першої інфузії становила 8,1 тижня (середнє значення [СВ]: 8,3 [2,1] тижня) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування (група 1) та 32,6 тижня (середнє значення [СВ]: 57,7 [72,5] тижня) у лікованих пацієнтів (група 2). Загалом, частота виникнення ТЕАЕ була подібною в учасників, які раніше не отримували лікування і лікованих. Спостерігалася тенденція до зниження частоти ІР та гіперчутливості в групі лікованих пацієнтів (21,4 % та 42,9 % відповідно) порівняно з учасниками, які раніше не отримували лікування (40,0 % та 60,0 % відповідно).

Загалом, у 5 з 10 учасників, які раніше не отримували лікування, утворилися нейтралізуючі антитіла (НАТ), які пригнічували клітинне поглинання, і у 5 учасників утворилися НАТ, які пригнічували каталітичну активність. Медіана часу до виявлення НАТ після першої інфузії становила 170,9 дня для пригнічуючих клітинне поглинання та 298,4 дня для пригнічуючих каталітичну активність. У двох з 14 учасників, які отримували лікування, утворилися НАТ: у одного – пригнічення каталітичної активності, а в іншого – пригнічення клітинного поглинання. Час до розвитку пригнічення був подібним до такого в учасників, які раніше не отримували лікування. У групі 1 в учасників, які раніше не отримували лікування, яким вводили 5 або 10 мг/кг препарату, спостерігалися тимчасові НАТ клітинного поглинання в 1–2 часових точках, тоді як стійкість позитивного результату на НАТ була різною в групі 20 мг/кг. У двох з 3 учасників, які отримували 20 мг/кг, результати були періодично позитивними протягом декількох часових точок, а у 1 учасника вони були стійкими. У 2 лікованих учасників у групі 2 були виявлені НАТ лише в одній часовій точці. У групі 1 у 2 НАТ-позитивних учасників спостерігалися СНЯ, у 3 НАТ-позитивних учасників – НЯ у вигляді гіперчутливості, а у 2 НАТ-позитивних учасників – ІР, визначені протоколом або алгоритмом. У групі 2 у 1 НАТ-позитивного

	<p>учасника виникло НЯ у вигляді гіперчутливості. Не було виявлено очевидного впливу пікового титру ADA на рівень Нех4, а також не було виявлено очевидного впливу динаміки статусу ADA до авальглюкозидази альфа на дослідницькі кінцеві точки ефективності.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Авальглюкозидаза альфа була загалом безпечною та добре переносилася під час дослідження TDR12857 та його довготривалого продовження – дослідження LTS13769. У ході досліджень зареєстровано 1 летальний випадок (через НЯ після лікування у вигляді гострої дихальної недостатності, що призвело до припинення лікування), та 2 випадки (тромбоз глибоких вен та інфаркт міокарда), оцінені як небезпечні для життя; усі ці явища вважалися не пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>У 9 учасників спостерігалось загалом 39 СНЯ, що виникли під час лікування, а в 1 учасника спостерігалось 6 ТЕАЕ, що призвело до остаточного припинення лікування. Ступінь тяжкості більшості ТЕАЕ, які спостерігалися під час досліджень, був легким, а 47/1163 ТЕАЕ – тяжким. У 2 учасників спостерігалися ТЕАЕ, які відповідали SMQ анафілаксія, обидва одужали, а одного було виключено з дослідження. З 2 учасників, які отримували інфузії в домашніх умовах (1 учасник – 32 інфузії, а інший – 36), у 1 учасника виникло 1 несерйозне ТЕАЕ (кашель) легкої інтенсивності, яке зареєстровано як непов'язане з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Повідомлялося про 60 визначених алгоритмом IP у 14 учасників і 41 визначену протоколом IP у 7 учасників.</p> <p>Загалом частота виникнення ТЕАЕ була подібною у учасників, які раніше не отримували лікування, і в лікованих учасників. Спостерігалася тенденція до нижчої частоти IP та гіперчутливості в групі лікованих пацієнтів (21,4 % і 42,9 % відповідно) порівняно з групою учасників, які раніше не отримували лікування (40,0 % і 80,0 % відповідно).</p> <p>Загалом, 5 із 24 (20,8 %) учасників мали позитивний статус ADA до лікування, а зумовлені лікуванням ADA виявлені у 15 із 24 (62,5 %) учасників, і вони мали тенденцію до зменшення з часом. Існує кореляція між значенням пікового титру ADA та кількістю IP, про які повідомили учасники груп 1 і 2, щодо визначених алгоритмом IP і визначених протоколом IP. Було досліджено вплив ADA на Нех4 в сечі за категорією пікового титру антитіл до авальглюкозидази альфа. В 11 учасників з негативним статусом і низьким титром ADA виявлено подібне постійне зниження % зміни Нех4, тоді як у 3 учасників з проміжними або високими титрами показники залишалися підвищеними. Антитіла до лікарського засобу не впливали на AUC у більшості учасників; однак у кожній групі титру кількість учасників була незначною. Було вивчено зв'язок ADA з окремими кінцевими точками ефективності. Не спостерігалось явного впливу статусу ADA до авальглюкозидази альфа на дослідницькі кінцеві точки ефективності. Загалом,</p>

обмежена кількість учасників у кожній групі титру не дозволяла зробити остаточні висновки щодо клінічного впливу ADA.

Дані щодо фармакодинаміки продемонстрували, що існує чітка тенденція до збереження тривалої ефективності авальглюкозидази альфа в учасників із хворобою Помпе, що підтверджується тим фактом, що стан більшості учасників залишався стабільним у динаміці та збереглася структура та функціональність м'язів, незважаючи на збільшення віку та прогресуючий характер нелікованої хвороби Помпе. У більшості учасників спостерігалось значуще зниження біомаркерів пошкодження м'язів і біомаркерів захворювання, яке зберігалось протягом тривалого періоду дослідження; навантаження глікогену зменшилося в учасників, які мали підвищений рівень глікогену в біоптатах м'язів; дослідницька МРТ м'язів показала тенденцію до покращення/стабілізації у більшості учасників до останньої доступної оцінки приблизно через 8 років. У співвідношенні ФЖЄЛ, МІР, МЕР і результати 6MWT залишалися стабільними у більшості учасників до 8,5 років.

В учасників, які раніше отримували алглюкозидазу альфа, ФК авальглюкозидази альфа виявилася подібною до ФК у тих учасників, які раніше не отримували лікування. Після введення 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні середній  $t_{1/2}$  становив приблизно 1,6–1,8 години. Середній системний кліренс з плазми крові становив приблизно 1,0 л/год, а середній об'єм розподілу в рівноважному стані знаходився в діапазоні від 3.1 до 3.9 л.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

\_\_\_\_\_

(П.І.Б.)



КЕРІВНИК ПІАРОЗД  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

## Звіт про клінічне випробування № 05

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Популяційний фармакокінетичний аналіз авальглюкозидази альфа з використанням пулу даних клінічних досліджень фаз 1-3 за участю дорослих пацієнтів з хворобою Помпе. Дослідження №: PОН0703.
6. Фаза клінічного випробування	Два дослідження 1/2 фази (TDR12857 і його продовження – дослідження LTS13769) і одне дослідження 3 фази (EFC14028) склали набір даних.
7. Період проведення клінічного випробування	Дані відсутні
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Початковий набір даних складався з даних 75 пацієнтів, що відповідало 2365 часовим точкам вимірювання концентрації: 2057 зразків з концентраціями вище нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) та 308 зразків нижче межі кількісного визначення (BLQ).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього аналізу, проведеного за наявними даними пацієнтів з досліджень фаз 1/2 та 3, було: - розробити популяційну модель фармакокінетики (ФК) авальглюкозидази альфа у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком (LOPD) та провести її кваліфікацію; - оцінити вплив внутрішніх та зовнішніх факторів на ФК авальглюкозидази альфа у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком; - згенерувати апостеріорні оцінки профілів авальглюкозидази альфа «концентрація-час» для підтримки розробки потенційної динамічної моделі ФК/ефективності. Вторинною метою було використання остаточної кваліфікованої моделі для оцінки індивідуальних параметрів експозиції у пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Популяційний аналіз ФК/ФД проводився за допомогою комп'ютерної програми NONMEM (версія 7.4.1) на кластері багатопроцесорних комп'ютерів з операційною системою LINUX.

	Усі розрахунки були виконані з використанням методу умовної оцінки першого порядку з опцією «Взаємодія».
12. Основні критерії включення	З баз даних клінічних досліджень дані всіх пацієнтів, які отримали авальглюкозидазу альфа, були включені до набору даних популяційного аналізу ФК. Значення ФК нижче межі кількісного визначення (BLQ) були збережені в наборі даних популяційного аналізу, але не були враховані в розрахунках (відсутня залежна змінна, MDV = 1).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Авальглюкозидаза альфа Рівні дози: Дослідження TDR12857 – 5, 10 та 20 мг/кг (паралельні групи) Дослідження LTS13769 – 5, 10 та 20 мг/кг Дослідження EFC14028 – 20 мг/кг. У всіх дослідженнях авальглюкозидазу альфа вводили у вигляді внутрішньовенної (в/в) інфузії 1 раз на 2 тижні.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовне
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне
18. Статистичні методи	<p>Попередня фармакостатистична модель була розроблена на основі даних досліджень фази 1/2 до отримання даних дослідження фази 3.</p> <p>Після виявлення відхилень (і за можливості виключення з бази даних) за допомогою попередньої фармакостатистичної моделі Початковий набір даних був перейменований на Остаточний набір даних.</p> <p>Спочатку популяційні параметри (фіксовані та випадкові ефекти) разом з індивідуальними показниками були розраховані, припускаючи відсутність залежності між параметрами ФК та коваріатами.</p> <p>Було досліджено взаємозв'язок між індивідуальними показниками та коваріатами. Демографічні характеристики, такі як маса тіла, вік, стать і раса, функція нирок (оцінена за кліренсом креатиніну [CLCR] і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації [ШКФ]), рівень креатинінази (КФК), лужної фосфатази (ЛФ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), білірубину (BIL) і альбуміну (ALB) були протестовані як потенційні коваріати моделі.</p> <p>Якщо не вказано інакше, використовували вихідну інформацію. Також досліджували наявність антитіл до авальглюкозидази альфа, які кодувалися як бінарна коваріата (принаймні один раз/ніколи протягом дослідження, кодована як ADAMAX) або поздовжня бінарна коваріата (ADA).</p> <p>Відібрані коваріати були додані індивідуально (метод прямого відбору) до моделі та перевірені на статистичну значущість.</p>

Коваріати, які забезпечували значущу зміну ( $p < 0,05$ , тест лог-правдоподібності) цільової функції (OFV) при введенні в модель, були залишені в моделі. Для оцінки взаємозв'язків між коваріатами та параметрами було проведено зворотне видалення. У фінальній моделі були залишені лише коваріати, пов'язані зі значущою зміною цільової функції зі значенням  $p < 0,001$ . Потім популяційні параметри були переоцінені з урахуванням взаємозв'язку з коваріатами. Перед кваліфікацією була проведена верифікація моделі шляхом вивчення графіків узгодженості та оцінки декількох критеріїв якості, таких як системна похибка, точність або середня помилка кратності.

Оцінка прогностичної здатності популяційної моделі ФК була виконана з використанням різних підходів (вивчення індивідуальних кривих залежності концентрації від часу, візуальна перевірка точності прогнозу з поправкою на передбачення та бутстреп).

Нарешті, на основі оцінок індивідуальних параметрів ФК (апостеріорних) були змодельовані індивідуальні профілі залежності концентрації від часу і визначені параметри експозиції при цільовій дозі 20 мг/кг ( $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  і  $t_{max}$ ).

Демографічні характеристики пацієнтів, включених в аналіз, наведено в таблиці нижче. Наведені нижче описові статистичні показники, пов'язані з вихідними значеннями, розглядаються лише для досліджень TDR12857 та EFC14028, пацієнти з дослідження LTS13679 вже включені в TDR12857.

Демографічні характеристики	Модальність	N (%)		
		TDR12857	EFC14028	Загалом
Вік (роки)	Середнє $\pm$ СВ	46,0 (16,6)	46,1 (14,5)	46,0 (15,1)
	Медіана [95 % ДІ]	41,5 [19,8–78,4]	47,7 [17,5–76,5]	47,2 [19,5–78,3]
Стать	Чоловіки	12 (50)	27 (52,9)	39 (52)
	Жінки	12 (50)	24 (47,1)	36 (48)
Раса	Європеїд на	21 (87,5)	47 (92,2)	68 (90,7)
	Негроїдна	1 (4,17)	1 (1,96)	2 (2,67)
	Азійська	-	3 (5,88)	3 (4,00)
	Інші	2 (8,33)	-	2 (2,67)

*Розробка популяційної фармакокінетичної моделі*

До отримання даних дослідження фази 3 попередня модель була розроблена на основі даних 24 пацієнтів з досліджень фази 1/2. На графіках залежності концентрації від часу спостерігалися дві чіткі кінетичні фази. Перша, експозиційна, відбувалася приблизно до 10–18 годин після першої інфузії і характеризувалася двома паралельними процесами елімінації. Постійний кліренс переважав після закінчення інфузії до настання насичуваного кліренсу,

подібно до кінетики Міхаеліса–Ментен. Після цього з'являлася друга кінетична фаза, яка проявлялася лише на логарифмічних графіках, що стосувалися концентрацій у діапазоні від 1 до 10 разів вище LLOQ, але тривала значно довше. Після скринінгу декількох моделей було вибрано структурну модель для опису описаних вище профілів. Ця модель була трикомпонентною моделлю з послідовним з'єднанням (3-й компартмент пов'язаний з 2-м), що передбачає низький кліренс препарату з 3-го компартменту назад до системного. Такий зворотний кліренс з глибокого компартменту до системного зумовлював короткочасну другу кінетичну фазу. Це повністю підтверджувало виникнення петлі між двома різними кінетичними фазами і давало раціональне пояснення низьким, але не BLQ, кінцевим концентраціям, які спостерігалися у багатьох пацієнтів, особливо при застосуванні високих доз.

Така попередня модель була успішно застосована до всього набору даних, включаючи дані щодо концентрації з дослідження фази 3, і підтримала початковий пошук відхилень. П'ятнадцять (0,7 %) спостережень було вилучено з початкового набору даних, і, таким чином, остаточний набір даних включав 2042 спостереження від 75 пацієнтів.

Подальше вдосконалення моделі включало перевірку необхідності алометризації залежних від маси тіла параметрів, фіксацію декількох параметрів для уникнення надмірної параметризації, скринінг найкращих комбінацій параметрів міжіндивідуальної варіабельності та потенційних омега-блоків.

Відповідно до структурної гіпотези, остаточна модель включала 9 структурних параметрів, а саме: CL, V1, VM, KM, що описують два паралельні кліренси в центральному компартменті, Q2, V2, Q3, V3, що описують розподіл препарату в периферичних компартментах, і QPC (кліренс від периферичного до центрального), що відповідає за другу кінетичну фазу, яка спостерігається в системному кровообігу. Q2, V2, Q3, V3 були фіксованими, щоб уникнути надмірної параметризації, і фіксовані значення були перевірені за допомогою аналізу чутливості.

Для CL, V1, VM, KM і QPC зберігалася міжіндивідуальна варіабельність, а у фінальній фармакостатистичній моделі (ФСМ) омега-блокада не враховувалася. Залежні від маси тіла параметри алометризації не були значущими. Нарешті, мультиплікативна резидуальна похибка забезпечила найкращу відповідність для ФСМ.

Після прямого скринінгу та зворотного видалення коваріатів (рівні значущості  $p \geq 0,05$  та  $p \geq 0,01$  відповідно) дві коваріати, які визначали вплив вихідного значення маси тіла (BWT) та вихідного значення аспаратамінотрансферази на кліренс, були попередньо включені до коваріаційної моделі. Проте, відповідні моделі, що включали один або два ефекти, не пройшли кваліфікаційний етап бутстрепу, оскільки параметри моделі COV (величина коваріантних ефектів) статистично не відрізнялися від 0.

	<p>Модель ФСМ була визнана фінальною моделлю, що найкраще описує популяційну ФК авальглюкозидази альфа у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які отримують лікування цим ферментом.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не застосовне</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Популяційна модель ФК була розроблена і валідизована для авальглюкозидази альфа при внутрішньовенному введенні з використанням даних двох досліджень 1/2 фази і одного дослідження 3 фази за участю пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком (n = 75). Модель включала спочатку центральний компартмент з паралельним лінійним/нелінійним кліренсом, що зумовлює експозиційну основну кінетичну фазу. Потім, щоб привести у відповідність до вторинної кінетичної фази, що характеризується чітким кінетичним профілем підвищення/зниження низьких концентрацій, були додані два з'єднані периферійні компартменти, причому другий периферійний компартмент був пов'язаний з центральним через низький кліренс, що зумовлює зворотне повернення препарату в системний кровообіг. Така модель продемонструвала хорошу узгодженість між прогнозованими концентраціями в плазмі крові та такими, що спостерігаються.</p> <p>Міжіндивідуальна варіабельність параметрів моделі становила від 12,7 до 43,1 % для CL, V1, VM і KM і до 234 % для QPC, кліренсу, що зумовлює зворотне повернення препарату до центрального компартменту. Параметри Q2, V2 Q3 і V3 були фіксованими, щоб уникнути надмірної параметризації моделі.</p> <p>Жодна з коваріатів не пояснювала суттєво варіабельність між пацієнтами з хворобою Помпе з пізнім початком.</p> <p>Враховуючи результати бутстреп-аналізу та спостереження візуальної перевірки точності прогнозу з поправкою на передбачення, модель є кваліфікованою.</p> <p>Ця модель дала можливість розрахувати індивідуальні параметри експозиції та обчислити описові статистичні показники відповідно до демографічних, біохімічних та пов'язаних із захворюванням кластерів. Такий аналіз показав низьку варіабельність лікарського засобу. Що стосується дозування ферменту, нормалізованого за масою тіла, то маса тіла лише незначною мірою впливала на експозицію.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_ (підпис) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ (П.І.Б.) \_\_\_\_\_

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ  
 РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
 НІКОЛАЄВА С. Л.



## Звіт про клінічне випробування № 06

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	НЕКСВІАДИМ
2. Заявник	Санофі Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Джензайм Ірланд Лімітед, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідницький аналіз взаємозв'язку фармакокінетики/ефективності у пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком, які брали участь у дослідженні фази 3 EFC14028 і отримували авальглюкозидазу альфа 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні. Дослідження №: P0H0817.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження 3 фази EFC14028/COMET
7. Період проведення клінічного випробування	Дані відсутні
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 51 пацієнт з дослідження 3 фази EFC14028
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідницького аналізу ФК/ефективності було визначити, чи існує взаємозв'язок між первинною та вторинною кінцевими точками ефективності, а саме відсотком прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (% ФЖЄЛ) та результатом тесту 6-хвилинного ходіння (6MWT) відповідно, та параметрами експозиції, отриманими при популяційному аналізі ФК.
11. Дизайн клінічного випробування	Аналіз був дослідницьким за допомогою графічного аналізу індивідуальних даних та статистичних висновків для визначення значущості виявлених потенційних кореляцій.
12. Основні критерії включення	Аналіз стосувався лише пацієнтів з дослідження фази 3 COMET, які отримували авальглюкозидазу альфа.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Авальглюкозидаза альфа Доза: 20 мг/кг 1 раз на 2 тижні. Спосіб застосування: внутрішньовенна (в/в) інфузія.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Дані щодо ефективності дослідження фази 3 COMET (EFC14028) були отримані після закриття бази даних, і в аналіз були включені лише дані пацієнтів, які отримували авальглюкозидазу альфа.</p> <p>Вихідні дані щодо ФЖЄЛ виражені як % прогнозованої ФЖЄЛ у вертикальному положенні, тобто % від прогнозованого значення ФЖЄЛ у здорових осіб з урахуванням демографічних характеристик. Відносна зміна % ФЖЄЛ порівняно з вихідним значенням % ФЖЄЛ була розрахована як первинна кінцева точка ефективності.</p> <p>Результати 6MWT виражені в метрах, пройдених протягом 6 хвилин у стандартних умовах проведення тесту. Різниця в будь-який момент часу порівняно з результатами на початку дослідження (вихідний рівень) розглядалася як вторинна кінцева точка ефективності.</p>											
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Не застосовне</p>											
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Разом з популяційним аналізом ФК були визначені індивідуальні параметри експозиції (<math>AUC_{\tau}</math>, <math>C_{max}</math>) у пацієнтів для нормалізованої за масою тіла дози 20 мг/кг, введеної відповідно до теоретичної схеми інфузії.</p> <p>Оскільки, згідно зі спостереженнями та популяційною моделлю ФК, після багаторазового введення 1 раз на 2 тижні не відбувається накопичення препарату, є прийнятними параметри експозиції, розраховані після одноразової дози. Для визначення індивідуальної дози враховували вихідне значення маси тіла.</p> <p>Були побудовані графіки залежності відносної зміни прогнозованої ФЖЄЛ (%) та зміни результату 6MWT від <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{\tau}</math> (<math>AUC</math> протягом інтервалу між введеннями, тобто 336 годин). Графіки були згруповані за тижнями, причому параметри ефективності визначалися на 1-му тижні (вихідний рівень), 13, 25, 37 і 49-му тижні (кінець оцінки порівняно з алглюкозидазою альфа). Для кожного з цих графіків були визначені лінійні регресії з або без нульового вимушеного перехоплення. Використовуючи статистичні інструменти R для регресії, було визначено значущість (p-значення) нахилів і перехоплень порівняно з гіпотезою про відсутність значущості <math>H_0</math>.</p>											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики пацієнтів, включених в аналіз, наведено в таблиці нижче (дані зі звіту про популяційний аналіз ФК).</p> <table border="1" data-bbox="576 1503 1450 1821"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 1503 807 1576">Демографічні характеристики</th> <th data-bbox="807 1503 1003 1576">Модальність</th> <th data-bbox="1003 1503 1450 1576">N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1576 807 1715">Вік (роки)</td> <td data-bbox="807 1576 1003 1715">Середнє <math>\pm</math>СВ Медіана [95 % ДІ]</td> <td data-bbox="1003 1576 1450 1715">46,1 (14,5) 47,7 [17,5–76,5]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1715 807 1821">Стать</td> <td data-bbox="807 1715 1003 1821">Чоловіки Жінки</td> <td data-bbox="1003 1715 1450 1821">27 (52,9%) 24 (47,1%)</td> </tr> </tbody> </table>			Демографічні характеристики	Модальність	N (%)	Вік (роки)	Середнє $\pm$ СВ Медіана [95 % ДІ]	46,1 (14,5) 47,7 [17,5–76,5]	Стать	Чоловіки Жінки	27 (52,9%) 24 (47,1%)
Демографічні характеристики	Модальність	N (%)										
Вік (роки)	Середнє $\pm$ СВ Медіана [95 % ДІ]	46,1 (14,5) 47,7 [17,5–76,5]										
Стать	Чоловіки Жінки	27 (52,9%) 24 (47,1%)										

	<table border="1"> <tr> <td>Європеїдна</td> <td>47 (92,2%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна</td> <td>1 (1,96%)</td> </tr> <tr> <td>Азійська</td> <td>3 (5,88%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>-</td> </tr> </table>	Європеїдна	47 (92,2%)	Негроїдна	1 (1,96%)	Азійська	3 (5,88%)	Інші	-
Європеїдна	47 (92,2%)								
Негроїдна	1 (1,96%)								
Азійська	3 (5,88%)								
Інші	-								
20. Результати ефективності	<p>Аналіз графіка проводився на 49-му тижні (кінець оцінки порівняно з алглюкозидазою альфа) з урахуванням зміни маркерів ефективності порівняно з вихідним рівнем (1-й тиждень). Були визначені параметри регресії з нульовим вимушеним перехопленням або без нього. Загалом, відсутність кореляції нульового вимушеного перехоплення продемонструвала негативну тенденцію між змінами маркерів ефективності та параметрами експозиції. Тенденція була позитивною при використанні методу регресії з нульовим вимушеним перехопленням. Хоча інференційна статика параметрів перехоплення/нахилу вказує на певну статистичну значущість, оцінки нахилу були низькими, а коефіцієнт детермінації (<math>r^2</math>), завжди нижчий за 0,3, свідчив про слабкий зв'язок.</p> <p>Таким чином, загалом цей попередній аналіз не свідчить про будь-яку кореляцію між експозицією та ефективністю.</p>								
21. Результати безпеки	Не застосовне								
22. Висновок (заключення)	Дослідницький аналіз ФК/ефективності не виявив значущого зв'язку між кінцевими точками ефективності – форсованою життєвою ємністю легень і результатами тесту 6-хвилинного ходіння – та експозицією авальглюкозидази альфа.								

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) \_\_\_\_\_

(підпис) 

(П.І.Б.) \_\_\_\_\_

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
НІКОЛАЄВА С. Л.

